

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

015096267 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 2003-156785/ 200315

XRAM Acc No: C03-040707

**New tetrahydroisoquinoline-carboxylic acid compounds as peroxisome proliferation activated receptor antagonists useful for treating e.g. hyperglycemia, hyperlipemia, obesity and inflammation**

Patent Assignee: KYOTO PHARM IND CO LTD (KYOT ); KYOTO PHARMA IND (KYOT )  
; AZUKIZAWA S (AZUK-I); KASAI M (KASA-I); KOBAYASHI H (KOB-I); MATSUI H  
(MATS-I); SHIRAHASE H (SHIR-I); YOSHIMI A (YOSH-I)

Inventor: AZUKIZAWA S; KASAI M; KOBAYASHI H; MATSUI H; SHIRAHASE H; YOSHIMI  
A

Number of Countries: 100 Number of Patents: 014

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 200296904	A1	20021205	WO 2002JP5098	A	20020527	200315 B
EP 1398313	A1	20040317	EP 2002774071	A	20020527	200420
			WO 2002JP5098	A	20020527	
KR 2004004663	A	20040113	KR 2003715518	A	20031128	200434
HU 200400023	A2	20040428	WO 2002JP5098	A	20020527	200435
			HU 200423	A	20020527	
CZ 200303415	A3	20040616	WO 2002JP5098	A	20020527	200441
			CZ 20033415	A	20020527	
AU 2002308891	A1	20021209	AU 2002308891	A	20020527	200452
BR 200209735	A	20040727	BR 20029735	A	20020527	200452
			WO 2002JP5098	A	20020527	
JP 2003500083	X	20040909	WO 2002JP5098	A	20020527	200459
			JP 2003500083	A	20020527	
US 20040180924	A1	20040916	WO 2002JP5098	A	20020527	200461
			US 2003478863	A	20031125	
MX 2003010867	A1	20040301	WO 2002JP5098	A	20020527	200475
			MX 200310867	A	20031127	
CN 1522253	A	20040818	CN 2002810962	A	20020527	200477
ZA 200309513	A	20050223	ZA 20039513	A	20031208	200519
US 6872732	B2	20050329	WO 2002JP5098	A	20020527	200523
			US 2003478863	A	20031125	
IN 200302075	P4	20041211	WO 2002JP5098	A	20020527	200530
			IN 2003CN2075	A	20031203	

Priority Applications (No Type Date): JP 2001161488 A 20010529

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 200296904 A1 J 72 C07D-413/12

Designated States (National): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA  
CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN  
IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM  
PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA  
ZM ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR  
IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZM ZW

EP 1398313 A1 E C07D-413/12 Based on patent WO 200296904

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT  
LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR

KR 2004004663 A C07D-413/12

HU 200400023 A2 C07D-413/12 Based on patent WO 200296904

Abstract of B4

CZ	200303415	A3	C07D-413/12	Based on patent WO 200296904
AU	2002308891	A1	C07D-413/12	Based on patent WO 200296904
BR	200209735	A	C07D-413/12	Based on patent WO 200296904
JP	2003500083	X	C07D-413/12	Based on patent WO 200296904
US	20040180924	A1	A61K-031/4709	
MX	2003010867	A1	A61K-031/4725	Based on patent WO 200296904
CN	1522253	A	C07D-413/12	
ZA	200309513	A	75 C07D-000/00	
US	6872732	B2	A61K-031/47	Based on patent WO 200296904
IN	200302075	P4 E	C07D-413/12	

Abstract (Basic): **WO 200296904** A1

NOVELTY - Tetrahydroisoquinoline-carboxylic acid compounds (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION - Tetrahydroquinoline compounds of formula (I) and their salts are new;

R1=H or 1-6C alkyl;

R2=COCR4=CR4R5, COC triple bond CR6, COCOR7, NR8COR9 or aryl;

R5=4-8C alkyl, 2-8C alkenyl, aryl or aromatic heterocyclyl;

R6=1-8C alkyl;

R7=1-8C alkyl or 1-8C alkoxy;

R4, R8=H or 1-4C alkyl;

R9=1-8C alkyl, 1-8C alkoxy, aryl or aryl-1-3C alkoxy;

R3=H or 1-4C alkyl;

X=O or S;

R20=optionally substituted phenyl;

n=1-4.

ACTIVITY - Antidiabetic; Antilipemic; Antiartherosclerotic; Anorectic, Antiinflammatory.

Administration of

2-(2,4-hexadienoyl)-7-(2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-(3S)-carboxylic acid (Ia) to db/db mice at 3 mg/kg/day orally reduced blood glucose levels by 59.9% and blood triglyceride levels by 77.1% after 2 weeks.

MECHANISM OF ACTION - PPAR-Antagonist; Hypoglycemic.

USE - (I) are used as peroxisome proliferation activated receptor (PPAR) antagonists for treating and preventing hyperglycemia, hyperlipemia, insulin resistance, diabetes, diabetic complications, glucose intolerance, arteriosclerosis, obesity, inflammation and syndrome X.

pp; 72 DwgNo 0/0

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - Preparation: (I) are prepared e.g. by reacting an isoquinolinol compound of formula (III) with a heterocyclic compound of formula (II).

Y=leaving group.

All other definitions are as above.

Title Terms: NEW; CARBOXYLIC; ACID; COMPOUND; PROLIFERATION; ACTIVATE; RECEPTOR; ANTAGONIST; USEFUL; TREAT; HYPERGLYCAEMIC; OBESITY; INFLAMMATION

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-031/47; A61K-031/4709; A61K-031/4725; C07D-000/00; C07D-413/12

International Patent Class (Additional): A61K-031/422; A61K-031/427; A61P-003/00; A61P-003/04; A61P-003/06; A61P-003/10; A61P-009/10; A61P-009/12; A61P-029/00; A61P-043/00; C07D-401/12; C07D-413/02; C07D-413/14; C07D-417/02; C07D-417/12

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D03; B14-C03; B14-E12; B14-F06; B14-F07;  
B14-F09; B14-L06; B14-S04

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G100 H2 H211 H5 H541 H7 H724  
H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231 M240 M262  
M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540 M710  
M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZ7-T RA9FZ7-N  
\*02\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G100 H2 H211 H5 H541 H7 H721  
H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M216 M231 M240 M262  
M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540 M710  
M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZ8-T RA9FZ8-N  
\*03\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G100 H2 H211 H5 H541 H7 H724  
H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M220 M221 M231 M240  
M262 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540  
M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZ9-T RA9FZ9-N  
\*04\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G100 H2 H211 H5 H541 H7 H721  
H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231 M240 M262  
M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540 M710  
M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZA-T RA9FZA-N  
\*05\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G019 G100 H2 H211 H5 H541 H7  
H721 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M240 M281 M312  
M322 M332 M342 M372 M373 M391 M412 M511 M521 M532 M540 M710 M904  
M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZB-T RA9FZB-N  
\*06\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G100 H2 H211 H5 H541 H8 J0  
J012 J1 J111 J3 J371 J5 J581 K0 L5 L560 M1 M113 M210 M211 M212 M240  
M262 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540  
M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZC-T RA9FZC-N  
\*07\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G100 H2 H211 H5 H541 H7 H721  
H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M220 M221 M231 M240  
M262 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540  
M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZD-T RA9FZD-N  
\*08\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G019 G100 H2 H211 H5 H541 H8  
J0 J012 J1 J111 J3 J331 K0 K6 K620 M1 M113 M210 M211 M240 M281 M312  
M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M532 M540 M710 M904 M905  
P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZE-T RA9FZE-N  
\*09\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G100 H2 H211 H5 H541 H8 J0  
J012 J1 J111 J3 J371 K0 K6 K620 M1 M113 M210 M211 M214 M233 M240  
M262 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540  
M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZF-T RA9FZF-N  
\*10\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G100 H2 H211 H5 H541 H8 J0  
J011 J1 J111 K0 K6 K620 L4 L410 L463 M1 M113 M210 M211 M214 M233  
M240 M272 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531  
M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZG-T RA9FZG-N  
\*11\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G019 G100 H1 H141 H2 H201 H5  
H541 H8 J0 J011 J1 J111 M1 M113 M210 M211 M240 M281 M312 M321 M332  
M342 M373 M391 M412 M511 M521 M532 M540 M710 M904 M905 P420 P520  
P617 P731 P814 P816 RA9FZH-T RA9FZH-N  
\*12\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G013 G100 H2 H211 H5 H542 H7 H724  
H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231 M240 M262  
M272 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540  
M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZI-T RA9FZI-N  
\*13\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H6 H601  
H641 H7 H724 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231  
M240 M262 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531  
M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZJ-T RA9FZJ-N  
\*14\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H7 H724

H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M214 M215 M231 M233  
 M240 M262 M281 M282 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521  
 M531 M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZK-T  
 RA9FZK-N  
 \*15\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H6 H685  
 H7 H724 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231 M240  
 M262 M281 M311 M312 M321 M332 M342 M344 M353 M373 M391 M412 M511  
 M521 M531 M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZL-T  
 RA9FZL-N  
 \*16\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H7 H724  
 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231 M240 M262  
 M281 M282 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540  
 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZM-T RA9FZM-N  
 \*17\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H6 H602  
 H641 H7 H724 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231  
 M240 M262 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531  
 M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZN-T RA9FZN-N  
 \*18\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G015 G100 H2 H211 H5 H543 H7 H724  
 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231 M240 M262  
 M272 M281 M282 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531  
 M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZO-T RA9FZO-N  
 \*19\* D013 D022 D029 D140 D632 F012 F014 F015 F610 H2 H211 H5 H541 H7 H724  
 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M115 M210 M211 M215 M231 M240 M262  
 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M512 M521 M530 M540 M710  
 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZP-T RA9FZP-N  
 \*20\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G013 G100 H2 H211 H4 H401 H441 H5  
 H541 H7 H724 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231  
 M240 M262 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531  
 M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZQ-T RA9FZQ-N  
 \*21\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G011 G100 H2 H211 H4 H401 H441 H5  
 H541 H7 H724 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231  
 M240 M262 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531  
 M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZR-T RA9FZR-N  
 \*22\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G013 G100 H2 H211 H5 H542 H7  
 H724 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231 M240  
 M262 M281 M311 M312 M321 M332 M342 M373 M392 M412 M511 M521 M532  
 M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZS-T RA9FZS-N  
 \*23\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H7 H724  
 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M213 M215 M231 M232  
 M240 M262 M281 M282 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521  
 M531 M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZT-T  
 RA9FZT-N  
 \*24\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G015 G100 H2 H211 H5 H541 H7 H724  
 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231 M240 M262  
 M281 M283 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540  
 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZU-T RA9FZU-N  
 \*25\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G015 G100 H2 H211 H3 H341 H5 H541  
 H7 H724 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231 M240  
 M262 M281 M282 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531  
 M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZV-T RA9FZV-N  
 \*26\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G010 G100 H2 H211 H5 H541 H8 J0  
 J013 J1 J111 J2 J271 J3 J371 K0 L5 L560 M1 M113 M210 M211 M212 M240  
 M272 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540  
 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZW-T RA9FZW-N  
 \*27\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G013 G100 H1 H100 H141 H2 H211 H5  
 H541 H7 H724 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231  
 M240 M262 M281 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531

M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZX-T RA9FZX-N  
\*28\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G013 G100 H1 H103 H141 H2 H211 H5  
H541 H7 H724 H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231  
M240 M262 M273 M281 M282 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511  
M521 M531 M540 M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZY-T  
RA9FZY-N

\*29\* D013 D022 D632 F012 F014 F015 F610 G017 G100 H2 H211 H5 H541 H7 H724  
H8 J0 J012 J1 J111 J3 J371 M1 M113 M210 M211 M215 M231 M240 M262  
M281 M283 M312 M321 M332 M342 M373 M391 M412 M511 M521 M531 M540  
M710 M904 M905 P420 P520 P617 P731 P814 P816 RA9FZZ-T RA9FZZ-N

\*30\* D010 D013 D020 D022 D040 D632 F010 F012 F014 F015 F020 F610 F710  
G010 G011 G012 G013 G019 G020 G021 G040 G100 G111 G221 H141 H2 H201  
H211 H5 H541 H721 H722 H731 H8 J0 J011 J012 J013 J111 J211 J271 J331  
J371 J581 K620 L410 L463 L560 M1 M113 M210 M211 M212 M213 M214 M215  
M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M262  
M272 M273 M280 M281 M282 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322  
M331 M332 M333 M340 M342 M372 M373 M391 M392 M412 M511 M512 M521  
M522 M531 M532 M540 M630 M640 M650 M710 M904 M905 P420 P520 P617  
P731 P814 P816 0084-66401-T 0084-66401-N

Specific Compound Numbers: RA9FZ7-T; RA9FZ7-N; RA9FZ8-T; RA9FZ8-N; RA9FZ9-T  
; RA9FZ9-N; RA9FZA-T; RA9FZA-N; RA9FZB-T; RA9FZB-N; RA9FZC-T; RA9FZC-N;  
RA9FZD-T; RA9FZD-N; RA9FZE-T; RA9FZE-N; RA9FZF-T; RA9FZF-N; RA9FZG-T;  
RA9FZG-N; RA9FZH-T; RA9FZH-N; RA9FZI-T; RA9FZI-N; RA9FZJ-T; RA9FZJ-N;  
RA9FZK-T; RA9FZK-N; RA9FZL-T; RA9FZL-N; RA9FZM-T; RA9FZM-N; RA9FZN-T;  
RA9FZN-N; RA9FZO-T; RA9FZO-N; RA9FZP-T; RA9FZP-N; RA9FZQ-T; RA9FZQ-N;  
RA9FZR-T; RA9FZR-N; RA9FZS-T; RA9FZS-N; RA9FZT-T; RA9FZT-N; RA9FZU-T;  
RA9FZU-N; RA9FZV-T; RA9FZV-N; RA9FZW-T; RA9FZW-N; RA9FZX-T; RA9FZX-N;  
RA9FZY-T; RA9FZY-N; RA9FZZ-T; RA9FZZ-N

Generic Compound Numbers: 0084-66401-T; 0084-66401-N

Key Word Indexing Terms:

\*01\* 658747-1-0-0-CL, NEW 658748-1-0-0-CL, NEW 658749-1-0-0-CL, NEW  
658750-1-0-0-CL, NEW 658751-1-0-0-CL, NEW 658752-1-0-0-CL, NEW  
658753-1-0-0-CL, NEW 658754-1-0-0-CL, NEW 658755-1-0-0-CL, NEW  
658756-1-0-0-CL, NEW 658757-0-0-0-CL, NEW 658758-1-0-0-CL, NEW  
658759-1-0-0-CL, NEW 658760-1-0-0-CL, NEW 658761-1-0-0-CL, NEW  
658762-1-0-0-CL, NEW 658763-1-0-0-CL, NEW 658764-1-0-0-CL, NEW  
658765-1-0-0-CL, NEW 658766-1-0-0-CL, NEW 658767-1-0-0-CL, NEW  
658768-1-0-0-CL, NEW 658769-1-0-0-CL, NEW 658770-1-0-0-CL, NEW  
658771-1-0-0-CL, NEW 658772-1-0-0-CL, NEW 658773-1-0-0-CL, NEW  
658774-1-0-0-CL, NEW 658775-1-0-0-CL, NEW 0084-66401-CL, NEW

? logoff

06jul05 12:15:07 User147493 Session D3630.2

Sub account: 2947.1009-005 KKA/RCH

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 12 月 5 日 (05.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/096904 A1(51) 国際特許分類: C07D 413/12, A61K 31/4725, A61P  
3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 29/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05098

(22) 国際出願日: 2002 年 5 月 27 日 (27.05.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-161488 2001 年 5 月 29 日 (29.05.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 京都薬  
品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL IN-  
DUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府 京都市  
中京区西ノ京月輪町 3 8 番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ): 松井 博  
(MATSUI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒631-0074 奈良県 奈  
良市 三松 3 丁目 1 4 番 4 号 Nara (JP). 小林 英夫  
(KOBAYASHI, Hideo) [JP/JP]; 〒611-0011 京都府 宇  
治市 五ヶ庄大林 2 1 番地 3 5 Kyoto (JP). 小豆澤  
智 (AZUKIZAWA, Satoru) [JP/JP]; 〒601-8213 京都  
府 京都市 南区久世中久世町 2 丁目 1 2 8 番地 1  
ベルメゾン YS 3 0 3 号室 Kyoto (JP). 笠井 正恭  
(KASAI, Masayasu) [JP/JP]; 〒619-0238 京都府 相楽郡  
精華町精華台 4 丁目 3 番地 1 Kyoto (JP). 吉見 彰久(YOSHIMI, Akihisa) [JP/JP]; 〒569-0056 大阪府 高槻  
市 城南町 1 丁目 2 3 番 1 号 Osaka (JP). 白波瀬 弘明  
(SHIRAHASE, Hiroaki) [JP/JP]; 〒617-0814 京都府 長  
岡京市 今里川原 3 8 番地の 3 5 Kyoto (JP).(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044  
大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村  
大和生命ビル Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

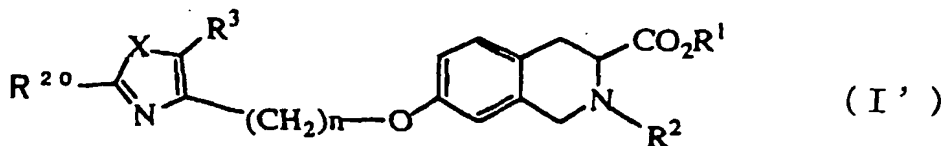
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: 新規複素環誘導体およびその医薬用途

(57) Abstract: Novel heterocyclic derivatives represented by the following general formula (I') or pharmaceutically acceptable salts thereof: (I') wherein R<sup>1</sup> represents H or C<sub>1-6</sub> alkyl; R<sup>2</sup> represents -CO-C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>4</sup>)-R<sup>5</sup> (wherein R<sup>4</sup> represents H or C<sub>1-4</sub> alkyl; and R<sup>5</sup> represents C<sub>4-8</sub> alkyl, C<sub>2-8</sub> alkenyl, aryl or an aromatic heterocycle), -CO-C<sup>o</sup>R<sup>6</sup> (wherein R<sup>6</sup> represents C<sub>1-8</sub> alkyl), etc.; R<sup>3</sup> represents H or C<sub>1-4</sub> alkyl; X represents O or S; R<sup>20</sup> represents optionally substituted phenyl; and n is an integer of from 1 to 4. These compounds (I') are useful as antihyperglycemics, antilipemics, insulin resistance-ameliorating drugs, remedies for diabetes, remedies for diabetic complications, drugs for ameliorating glucose tolerance insufficiency, antiarteriosclerotics, antiobestics, anti-inflammatory agents, preventives/remedies for PPAR-mediate diseases and preventives/remedies for X syndrome.

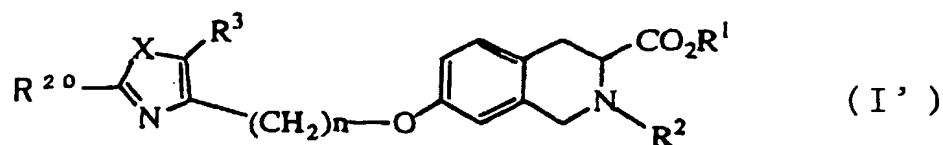
[続葉有]

WO 02/096904 A1



(57) 要約:

本発明にかかる新規複素環誘導体は、一般式 (I')



[式中、 $R^1$ はH又は $C_{1-6}$ アルキル、 $R^2$ は $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$  (式中、 $R^4$ はH又は $C_{1-4}$ アルキルを示し、 $R^5$ は $C_{4-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、アリール又は芳香族複素環)、 $-CO-C\equiv C-R^6$  (式中、 $R^6$ は $C_{1-8}$ アルキルを示す) 等、 $R^3$ はH又は $C_{1-4}$ アルキル、XはO又はS、 $R^7$ は置換されていてもよいフェニル、 $n$ は1-4の整数を示す]で表される新規複素環誘導体又はその医薬上許容される塩である。本発明の化合物 (I') は、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤として有用である。

## 明細書

## 新規複素環誘導体およびその医薬用途

## 技術分野

本発明は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用および  
5 PPAR（ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体）活性化作用を有する新規複素環  
誘導体およびその医薬上許容される塩に関する。また、本発明は、上記新規複素環  
誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物に関する。さらに、  
本発明は、上記新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる抗  
高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療剤、糖尿病合併症  
10 治療剤、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒  
介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤に関する。

## 技術背景

糖尿病の治療剤としては、腸管からの糖吸収および肝からの糖放出の抑制作用を  
主作用とするピグアナイド系化合物、インスリン分泌促進作用を主作用とするスル  
15 ホニルウレア系化合物およびインスリンなどが用いられてきた。しかしながら、ピ  
グアナイド系化合物は、乳酸アシドーシスを引き起こし、スルホニルウレア系化  
合物は、強力な血糖低下作用のため、しばしば重篤な低血糖を引き起こすなど、使用  
にあたっては十分な注意が必要である。近年、これらの欠点のない糖尿病治療剤の  
研究・開発が盛んに行われ、インスリン抵抗性改善作用を有する種々の化合物が見  
20 出されてきている。

インスリン抵抗性は、インスリン分泌低下と共に、インスリン非依存型抵抗性糖  
尿病（NIDDM）の成因の一つとして重要な役割を果たしている。このインスリ  
ン抵抗性を改善する薬剤としては、種々のチアゾリジン系化合物が知られている。  
これらの化合物としては、例えば、5-[4-[(6-ヒドロキシ-2,5,7,  
25 8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリ  
ジンジオン（一般名：トログリタゾン）が特公平2-31079号公報（米国特許  
4572912号、EP0139421B1）に、5-[4-[2-(5-エチ



ルーピリジン-2-イル) エトキシ] フェニル] メチル] -2, 4-チアゾリジンジオン (一般名: ピオグリタゾン) が特公平5-66956号公報 (米国特許4687777号、EP0193256B1) に、5-[[4-[2-[N-メチル-N-(ピリジン-2-イル) アミノ] エトキシ] フェニル] メチル] -2, 4-チアゾリジンジオン (一般名: ロジグリタゾン) が特開平1-131169号公報 (米国特許5002953号、EP0306228B1) に記載されている。しかし、これらのインスリン抵抗性を改善する薬剤も、肝障害、体液貯留、浮腫、心肥大、肥満などの副作用を引き起こす場合があり、さらにNIDDMに有効で且つ安全性の高いインスリン抵抗性改善剤の開発が望まれている。

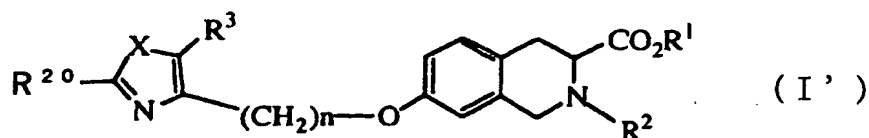
10

### 発明の開示

本発明の目的は、これまでとは全く異なった構造を有し、血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用およびPPAR活性化作用を有し且つ安全性の高い化合物を提供することにより、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤に多様性を持たせ、選択範囲を広げることである。

15

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、新規な構造を有する一般式 (I')



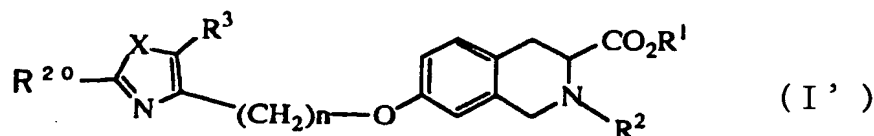
20

[式中、 $R^1$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキルを示し、 $R^2$ は $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$  (式中、 $R^4$ は水素原子または $C_{1-4}$ アルキルを示し、 $R^5$ は $C_{4-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、アリールまたは芳香族複素環を示す)、 $-CO-C\equiv C-R^6$  (式中、 $R^6$ は $C_{1-8}$ アルキルを示す)、 $-CO-CO-R^7$  (式中、 $R^7$ は $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{1-8}$ アルコキシを示す)、 $-N(R^8)-CO-$

$R^9$  (式中、 $R^8$  は水素原子または  $C_{1-4}$  アルキルを示し、 $R^9$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、アリールまたはアリール  $C_{1-3}$  アルコキシを示す) またはアリールを示し、  
 $R^3$  は水素原子または  $C_{1-4}$  アルキルを示し、 $X$  は酸素原子またはイオウ原子を示し、  
 $R^{20}$  は置換されていてもよいフェニルを示し、 $n$  は 1-4 の整数を示す] で表され  
 5 新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩が、血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用および PPAR 活性化作用を示し且つ高い安全性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

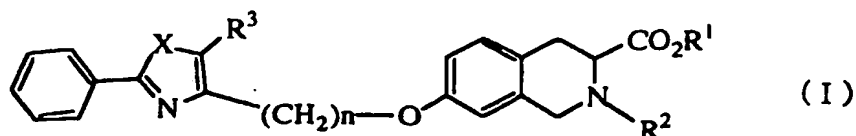
(1) 一般式 (I')



10

[式中、 $R^1$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキルを示し、  
 $R^2$  は  $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$  (式中、 $R^4$  は水素原子または  $C_{1-4}$  アルキルを示し、 $R^5$  は  $C_{4-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、アリールまたは芳香族複素環を示す)、 $-CO-C\equiv C-R^6$  (式中、 $R^6$  は  $C_{1-8}$  アルキルを示す)、 $-CO-CO-R^7$  (式中、 $R^7$  は  $C_{1-8}$  アルキルまたは  $C_{1-8}$  アルコキシを示す)、 $-N(R^8)-CO-R^9$  (式中、 $R^8$  は水素原子または  $C_{1-4}$  アルキルを示し、 $R^9$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、アリールまたはアリール  $C_{1-3}$  アルコキシを示す) またはアリールを示し、  
 15  $R^3$  は水素原子または  $C_{1-4}$  アルキルを示し、 $X$  は酸素原子またはイオウ原子を示し、  
 $R^{20}$  は置換されていてもよいフェニルを示し、 $n$  は 1-4 の整数を示す] で表され  
 20 新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

(2) 一般式 (I)



[式中、 $R^1$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキルを示し、

$R^2$ は $-\text{CO}-\text{C}(R^4)=\text{C}(R^4)-R^5$  (式中、 $R^4$ は水素原子または $\text{C}_{1-4}$ アルキルを示し、 $R^5$ は $\text{C}_{4-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、アリールまたは芳香族複素環を示す)、 $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-R^6$  (式中、 $R^6$ は $\text{C}_{1-8}$ アルキルを示す)、 $-\text{CO}-\text{CO}-R^7$  (式中、 $R^7$ は $\text{C}_{1-8}$ アルキルまたは $\text{C}_{1-8}$ アルコキシを示す)、 $-\text{N}(R^8)-\text{CO}-R^9$  (式中、 $R^8$ は水素原子または $\text{C}_{1-4}$ アルキルを示し、 $R^9$ は $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{1-8}$ アルコキシ、アリールまたはアリール $\text{C}_{1-3}$ アルコキシを示す) またはアリールを示し、 $R^3$ は水素原子または $\text{C}_{1-4}$ アルキルを示し、 $X$ は酸素原子またはイオウ原子を示し、 $n$ は1-4の整数を示す] で表される新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

(3) 一般式(I)中、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^3$ が水素原子またはメチルであり、 $X$ が酸素原子であり、 $n$ が2である上記(2)記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

(4) 一般式(I)中、 $R^2$ が $-\text{CO}-\text{C}(R^4)=\text{C}(R^4)-R^5$  (式中、 $R^4$ は水素原子または $\text{C}_{1-4}$ アルキルを示し、 $R^5$ は $\text{C}_{4-8}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニルまたはアリールを示す) である上記(3)記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

(5) 一般式(I)中、 $R^2$ が $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-R^6$  (式中、 $R^6$ は $\text{C}_{1-8}$ アルキルを示す) である上記(3)記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

(6) 一般式(I)中、 $R^2$ が $-\text{CO}-\text{C}(R^4)=\text{C}(R^4)-R^5$  (式中、 $R^4$ は水素原子を示し、 $R^5$ は $\text{C}_{4-8}$ アルキルまたは $\text{C}_{2-8}$ アルケニルを示す) である上記(4)記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

(7) 一般式(I)の誘導体が、次の[1]-[12]のいずれかである上記(2)の複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

[1] 2-(2,4-ヘキサジエノイル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

[2] 2-(2-ヘプテノイル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾ

- ールー4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [3] 7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 2- (2, 4-オクタジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- 5 [4] 2- (2-ヘキシノイル) - 7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [5] 2-シンナモイル-7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- 10 [6] 7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 2- (2-オキソブチリル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- 15 [7] 2-エトキシオキサリル-7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [8] 7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 2- (2-オクテノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- 20 [9] 2-ベンゾイルアミノ-7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [10] 2- (2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ) - 7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- 25 [11] 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-7- [2- (5-メチル-2-フェニ

ルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、および

[12] 7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] - 2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 R S) -カルボン酸。

(8) 上記(2) - (7) のいずれかの新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。

(9) 抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、  
10 PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤からなる群より選ばれる上記(2) - (7) のいずれかの新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬。

(10) 一般式(I') の誘導体が、次の[13] - [29] のいずれかである上記(1) 記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

15 [13] 7- {2- [2- (4-tert-ブチルフェニル) - 5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

[14] 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 7- {2- [5-メチル-2- (4-トリフルオロメチルフェニル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、  
20

[15] 7- {2- [2- (4-フルオロフェニル) - 5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

[16] 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 7- {2- [2- (4-メトキシフェニル) - 5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、  
25

[17] 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 7- {2- [5-メチル-2- (p-ト

- リル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [18] 7- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒ  
5 ドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [19] 7- {2- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [20] 7- {2- [2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -5-メチルオキサ  
10 ゾール-4-イル] エトキシ} - 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [21] 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [2- (4-ヒドロキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- 15 [22] 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (オトリル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [23] 7- {2- [2- (4-ベンジルオキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テ  
20 テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [24] 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [2- (4-イソプロピルフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [25] 7- {2- [2- (2, 4-ジメチルフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テ  
25 テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- [26] 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (4-ニ

トロフェニル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒ  
ドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

[27] 7- {2- [2- (4-アミノフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イ  
ル] エトキシ} - 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒ  
5 ドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、

[28] 7- {2- [2- (4-ジメチルアミノフェニル) -5-メチルオキサゾール  
-4-イル] エトキシ} - 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、および

[29] 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) - 7- {2- [5-メチル-2- (2, 4,  
10 6-トリメチルフェニル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4  
-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸。

(11) 上記(1)または(10)のいずれかに記載の新規複素環誘導体または  
その医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。

(12) 抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療剤、  
15 糖尿病合併症治療剤、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、  
PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤からなる群より選  
ばれる上記(1)または(10)のいずれかに記載の新規複素環誘導体またはその  
医薬上許容される塩を含有してなる医薬。

に関する。

20

#### 発明の詳細な説明

本明細書中に用いられている各記号について、以下に説明する。

R<sup>20</sup>における置換基としては、フッ素原子で置換されていてもよいアルキル、ア  
ルコキシ、ハロゲン、水酸基、アミノ、ニトロが例示される。

前記フッ素原子で置換されていてもよいアルキルとしては、炭素数1-6の直鎖  
25 状または分岐鎖状のアルキルが好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソ  
プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペン  
チル、ネオペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチルなどが挙げられ、より好まし

くは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチルである。

前記アルコキシとしては、 $C_{1-4}$ アルコキシまたはアリール $C_{1-4}$ アルコキシが好ましい。 $C_{1-4}$ アルコキシとは、炭素数1-4の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシであり、メトキシ、エトキシ、プロポキシのように酸素数が1個であっても、メチレンジオキシのように酸素数が2個であってもよい。アリール $C_{1-4}$ アルコキシとは、フェニル、ナフチル等をアリール部とし、アルキル部が炭素数1-4の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシであり、例えばベンジルオキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、1-フェニルエトキシ、2-フェニルエトキシ、1-ナフチルエトキシ、2-ナフチルエトキシ、2-(1-ナフチル)エトキシ、3-フェニルプロポキシ、3-(1-ナフチル)プロポキシなどが挙げられ、より好ましくはベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシである。

前記ハロゲンとしてはフッ素、塩素、ヨウ素などが挙げられ、好ましくは、フッ素、塩素である。

前記アミノは第一級、第二級、第三級のいずれでもよく、アミノが第二級または第三級である場合は、末端のアルキルは炭素数1-4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルが好ましく、アミノとしては、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ がより好ましい。

$R^{20}$ における置換基の数は、0-4個が例示され、好ましくは0-3個である。ここで、置換基の数が0とは、 $R^{20}$ が無置換のフェニルであることを意味する。

特に好ましい $R^{20}$ には、フェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-ジメチルアミノフェニル等が挙げられる。

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^8$ における $C_{1-4}$ アルキルとしては、炭素数1-4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。

$R^1$ における $C_{1-6}$ アルキルとしては、炭素数1-6の直鎖状または分岐鎖状のアル



キルであり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチルである。

5 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> および R<sup>9</sup> における C<sub>1-8</sub> アルキルとしては、炭素数 1-8 の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルである。

10 R<sup>5</sup> における C<sub>4-8</sub> アルキルとしては、炭素数 4-8 の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであり、例えばブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられ、好ましくは、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルである。

R<sup>5</sup> における C<sub>2-8</sub> アルケニルとしては、炭素数 2-8 の直鎖状または分岐鎖状のアルケニルであり、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、4-オクテニル、5-オクテニル、6-オクテニル、7-オクテニルなどが挙げられ、好ましくは、1-プロペニル、1-ブテニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニルである。

R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>9</sup> におけるアリールとしては、例えばフェニル、ナフチルなどが挙げられ、好ましくは、フェニルである。

25 R<sup>5</sup> における芳香族複素環としては、好ましくは、酸素原子、窒素原子およびイオウ原子からなる群から選択されるヘテロ原子を少なくとも 1 つ含有する単環式複素環および縮合複素環が挙げられる。本発明における縮合複素環は 2 環系であり、両

- 環にヘテロ原子を有する場合も包含する。好ましい単環式複素環としては、5または6員環が挙げられる。好ましい縮合複素環を構成する複素環としては5または6員環の複素環が挙げられ、好ましい縮合複素環を構成するヘテロ原子を有さない環としては5または6員環が挙げられる。芳香族複素環としては、例えばフリル、チエニル、ピリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルなどの単環式複素環；インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアジニル、フロ[2, 3-b]ピリジル、チエノ[2, 3-b]ピリジル、ナフチリジニル、イミダゾピリジル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジルなどの縮合複素環が挙げられ、好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリル、インドリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリル、イソキノリルである。
- 15  $R^9$ におけるアリール $C_{1-3}$ アルコキシとしては、例えばアリール部が好ましくはフェニル、ナフチルなどであり、アルキル部が炭素数1-3の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシであるアリール $C_{1-3}$ アルコキシが挙げられ、例えばベンジルオキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、1-フェニルエトキシ、2-フェニルエトキシ、1-ナフチルエトキシ、2-ナフチルエトキシ、2-(1-ナフチル)エトキシ、3-フェニルプロポキシ、3-(1-ナフチル)プロポキシなどが挙げられ、好ましくはベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシである。
- 20

- $R^7$ および $R^9$ における $C_{1-8}$ アルコキシとしては、好ましくは炭素数1-8の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシであり、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネオベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどが挙げられ、好ましくはメトキシ、エトキシ、プロ
- 25

ポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシである。

R<sup>1</sup>は好ましくは水素原子である。

- 好ましいR<sup>2</sup>としては、 $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$  (式中、R<sup>4</sup>は水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキルを示し、R<sup>5</sup>はC<sub>4-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニルまたはアリールを示す) および $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^6$  (式中、R<sup>6</sup>はC<sub>1-8</sub>アルキルを示す) が挙げられる。  
より好ましいR<sup>2</sup>としては、 $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$  (式中、R<sup>4</sup>は水素原子を示し、R<sup>5</sup>はC<sub>4-8</sub>アルキルまたはC<sub>2-8</sub>アルケニルを示す) が挙げられる。

R<sup>3</sup>は好ましくは水素原子またはメチルである。

Xは好ましくは酸素原子である。

- 10 nは好ましくは2である。

一般式 (I) の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩の好適な具体例としては、

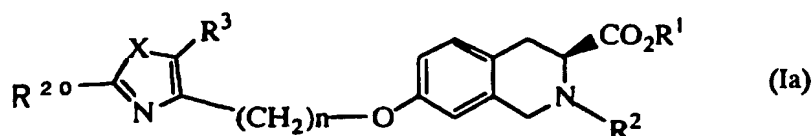
- (1) 2-(2, 4-ヘキサジエノイル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-  
15 (3S)-カルボン酸、  
(2) 2-(2-ヘプテノイル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-  
(3S)-カルボン酸、  
(3) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-  
20 -2-(2, 4-オクタジエノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-  
(3S)-カルボン酸、  
(4) 2-(2-ヘキシノイル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-  
(3S)-カルボン酸、  
25 (5) 2-シンナモイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-  
(3S)-カルボン酸、

- (6) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(2-オキソ-ブチリル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- 5 (7) 2-エトキシオキサリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (8) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(2-オクテノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- 10 (9) 2-ベンゾイルアミノ-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (10) 2-(2,2-ジメチルプロピオニルアミノ)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- 15 (11) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (12) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3RS)-カルボン酸、
- 20 (13) 7-{2-[2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ}-2-(2,4-ヘキサジエノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- 25 (14) 2-(2,4-ヘキサジエノイル)-7-{2-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)オキサゾール-4-イル]エトキシ}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、

- (15) 7- {2- [2- (4-フルオロフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (16) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [2- (4-メトキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (17) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (p-トリル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- 10 (18) 7- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (19) 7- {2- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- 15 (20) 7- {2- [2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (21) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [2- (4-ヒドロキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- 20 (22) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (o-トリル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- 25 (23) 7- {2- [2- (4-ベンジルオキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

- (24) 2-(2, 4-ヘキサジエノイル)-7-{2-[2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (25) 7-{2-[2-(2, 4-ジメチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ}-2-(2, 4-ヘキサジエノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (26) 2-(2, 4-ヘキサジエノイル)-7-{2-[5-メチル-2-(4-ニトロフェニル)オキサゾール-4-イル]エトキシ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (27) 7-{2-[2-(4-アミノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ}-2-(2, 4-ヘキサジエノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (28) 7-{2-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ}-2-(2, 4-ヘキサジエノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、および
- (29) 2-(2, 4-ヘキサジエノイル)-7-{2-[5-メチル-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)オキサゾール-4-イル]エトキシ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、並びにこれらの医薬上許容される塩が挙げられる。

- 尚、複素環誘導体(I')は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン環の3位の炭素が不斉炭素であるため立体異性体が存在する。最も好ましい立体配置は下記式(Ia)



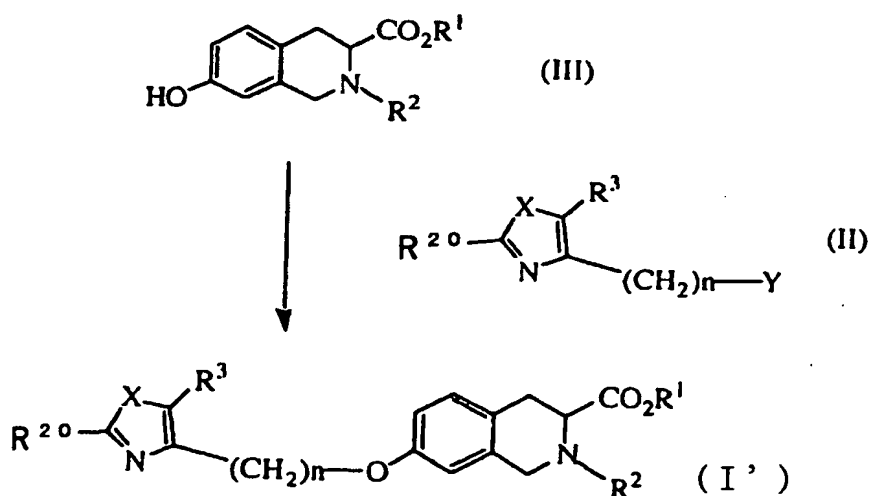
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{20}$ 、Xおよびnは前記と同意義である)で表される。

- さらに、一般式(I')中、 $R^2$ が $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ (式中、 $\text{R}^4$

および $R^5$ は前記と同意義である)の場合、二重結合部において立体異性体(シス体およびトランス体、またはZ体およびE体)が存在するが、両異性体とも本発明に包含される。

- 複素環誘導体(I')は、医薬上許容される塩を形成していてもよい。複素環誘導体(I')が、塩基性の基を有する場合は酸付加塩を形成することができるが、かかる酸付加塩を形成するための酸としては、塩基性部分と塩を形成し得、かつ医薬上許容される酸であれば特に制限はない。かかる酸としては塩酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。
- 10 また、複素環誘導体(I')がカルボキシル基などの酸性の基を有する場合は、例えばアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、有機塩基塩(例えばトリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ピリジン塩、tert-ブチルアミン塩など)などを形成することができる。
- 15 本発明の複素環誘導体(I')およびその医薬上許容される塩は、以下の製法のいずれかの方法により製造することができる。

(製法1)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{20}$ 、 $X$ および $n$ は前記と同意義であり、 $Y$ はヒドロキシ、

ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）またはアルカンスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、アリールスルホニルオキシ（例えば、フェニルスルホニルオキシおよびトリルスルホニルオキシなど）の脱離基を示す。]

製法 1 は、一般式 (I I) を有する化合物（化合物 (I I)）と一般式 (I I I) を有する化合物（化合物 (I I I)）とを反応させることによって一般式 (I' ) を有する化合物（化合物 (I' )）を製造する方法である。

製法 1-a : Y がヒドロキシ基である場合、製法 1 は、光延反応（「Reagents for Organic Synthesis」 by Fieser & Fieser, Vol. 6, 645）などで例示されるような脱水反応に付すことによって行われる。反応は通常、溶媒の存在下でアゾ化合物類とホスフィン類とを用いることによって行なわれる。アゾ化合物類としては、例えばアゾジカルボン酸ジ C<sub>1-4</sub> アルキル（例えば、アゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなど）、アゾジカルボキサミド（例えば、1, 1' -アゾビス (N, N' -ジメチルホルムアミド)、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジンなど）などが用いられる。ホスフィン類としては、トリアリールホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィンなど）、トリ (C<sub>1-8</sub> アルキル) ホスフィン（例えば、トリ n-ブチルホスフィン、トリ n-ヘキシルホスフィン、トリ n-オクチルホスフィンなど）などが用いられる。

製法 1-a において使用される溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば特に限定はなく、例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど；およびこれらの混合物などが挙げられる。

製法 1-a における化合物 (I I) の使用量は、特に限定はなく、化合物 (I I I) 1 モルに対して、通常 1-5 モル、好ましくは 1-3 モルであり、アゾ化合物類とホスフィン類の使用量は、それぞれ、化合物 (I I I) 1 モルに対して、通常



1-3モル、好ましくは1-1.5モルである。

製法1-aにおける反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬、反応溶媒などによって異なるが、通常、-30から50℃で、3.0分から10数時間である。

- 5 製法1-b: Yがハロゲン原子またはアルカンスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、アリールスルホニルオキシ（例えば、フェニルスルホニルオキシ、トリルスルホニルオキシなど）などの脱離基である場合、製法1-bは、製法1-aと同様の溶媒中、塩基の存在下で行われる。
- 10 製法1-bにおいて使用される塩基としては特に限定はなく、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなど）、水酸化アルカリ金属塩（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、水素化金属化合物（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）などの無機塩基；アルカリ金属アルコラート（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドなど）、アミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど）などの有機塩基が挙げられる。

- 20 製法1-bにおける化合物(II)の使用量は、特に限定はなく、化合物(II) 1モルに対して、通常1-5モル、好ましくは1-3モルであり、塩基の使用量は、化合物(III) 1モルに対して、通常1-5モル、好ましくは1-3モルである。

- 25 また、製法1-bにおいては、溶媒中、塩基の存在下、触媒を用いることもできる。好適な溶媒はトルエンであり、触媒としては、例えば、テトラメチルアンモニウムブロミド、テトラエチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムフルオリド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミドなどの四級アンモニウム塩、またはトリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミンが挙げられる。好ましくは、

テトラエチルアンモニウムフルオリドまたはトリス〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕アミンである。触媒の使用量は、化合物(III) 1モルに対して、通常0.1-1モル、好ましくは0.1-0.5モルである。

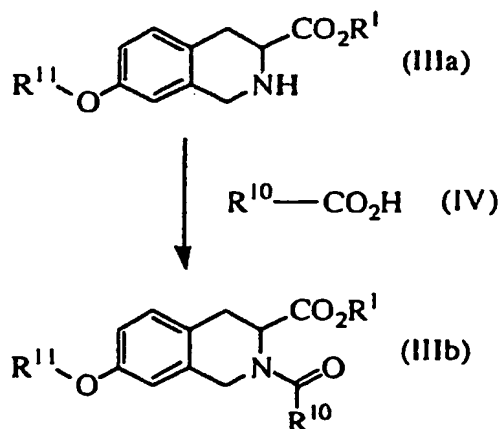
製法1-bにおける反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬、  
5 反応溶媒などによって異なるが、通常、-30から150℃で、30分から10数時間である。

製法1-bにおいては、化合物(III)のR<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合が好ましく、この場合、R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基である化合物(I')が得られるが、自体公知の方法により加水分解し、R<sup>1</sup>が水素原子である化合物(I')に導くことがで  
10 きる。

尚、化合物(III)は以下のいずれかの方法により製造することができる。

(製法-a) :

一般式(III)中、R<sup>2</sup>が-CO-C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>4</sup>)-R<sup>5</sup>(式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記と同意義である)、-CO-C≡C-R<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup>は前記と同意義である)  
15 る)または-CO-CO-R<sup>7</sup>(式中、R<sup>7</sup>は前記と同意義である)である一般式(IIIb)を有する化合物(化合物(IIIb))を製造する場合。



〔式中、R<sup>1</sup>は前記と同意義、R<sup>10</sup>は-C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>4</sup>)-R<sup>5</sup>(式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記と同意義である)、-C≡C-R<sup>6</sup>(式中、R<sup>6</sup>は前記と同意義である)、

—CO—R<sup>7</sup>（式中、R<sup>7</sup>は前記と同意義である）を示し、R<sup>11</sup>は水素原子またはヒドロキシ保護基を示す。）

R<sup>11</sup>におけるヒドロキシ保護基としては、例えばメチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルエーテル、ベンジルエーテル、アリルエーテル、メトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、p-ブロモフェナシルエーテル、トリメチルシリルエーテルなどのエーテルおよびアセタール類、ホルミル、アセチル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンゾイル、メタン  
5 スルホニル、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなどのエステル類が挙げられる。

製法-aにおいて、化合物（IV）は遊離酸の形態だけでなく、塩（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、トリエチルアミン、ピリジンなど）や反応性誘導体（例えば、酸クロライド、酸ブロマイドなどの酸ハライド；酸無水物；ジアル  
15 キルリン酸などの置換リン酸、モノエチル炭酸などのアルキル炭酸などとの混合酸無水物；イミダゾールなどとのアミドである活性アミド；シアノメチルエステル、4-ニトロフェニルエステルなどのエステル）などとして当該反応に供される。

また、製法-aにおいて、化合物（IV）を遊離酸または塩の状態で使用する場合には、縮合剤の存在下で反応を行うのが好ましく、縮合剤としては、例えばN,  
20 N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのN, N'-ジ置換カルボジイミド類；1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-（4-ジエチルアミノシクロヘキシル）カルボジイミドなどのカルボジイミド化合物；N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-チオニルジイミダゾールなどのアゾライド化合物などの脱水剤などが用いられる。これらの縮合剤を用  
25 いた場合、反応は化合物（IV）の反応性誘導体を経て反応が進行すると考えられる。

製法-aにおいて、化合物 (III a) と化合物 (IV) の反応は、通常不活性溶媒中で行われる。該溶媒としては、具体的にはアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水など、またはこれらの混合物などが挙げられる。また、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウムなどの塩基を使用することができる。該塩基を使用する場合、化合物 (III a) 1モルに対し、通常1-5モル、好ましくは1-3モルの量を用いればよい。

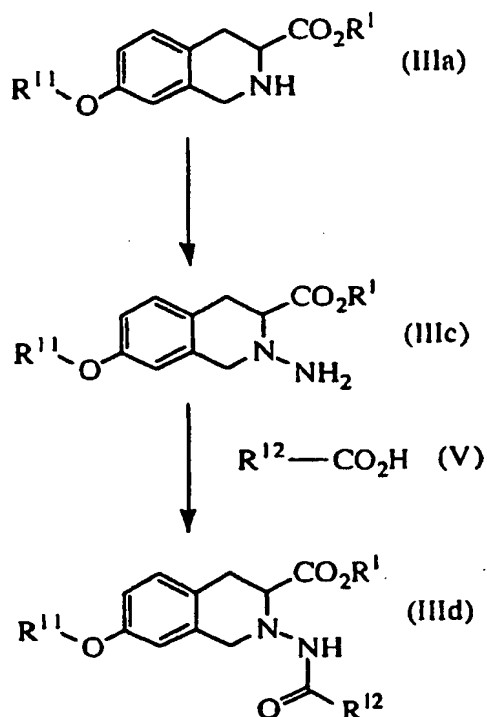
製法-aにおいて、化合物 (IV) の使用量は、化合物 (III a) 1モルに対し、通常1-5モル、好ましくは1-3モルである。

製法-aの化合物 (III a) と化合物 (IV) との反応における反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬、反応溶媒などによって異なり、通常、-30から150°Cで、30分から10数時間である。

製法-aにおいては、化合物 (III a) のR<sup>11</sup>はヒドロキシ保護基である場合が好ましく、この場合、R<sup>11</sup>がヒドロキシ保護基である化合物 (III b) が得られるが、自体公知の方法により脱離し、R<sup>11</sup>が水素原子である化合物 (III b) に導くことができる。

(製法-b-1) :

一般式 (III) 中、R<sup>2</sup> が-N (R<sup>8</sup>) -CO-R<sup>9</sup> (式中、R<sup>8</sup> は前記と同意義であり、R<sup>9</sup> はC<sub>1-8</sub> アルキルまたはアリールを示す) である一般式 (III d) を有する化合物 (化合物 (III d) ) を製造する場合。



(式中、 $R^1$ および $R^{11}$ は前記と同意義、 $R^{12}$ は $C_{1-8}$ アルキル、アリールを示す。)

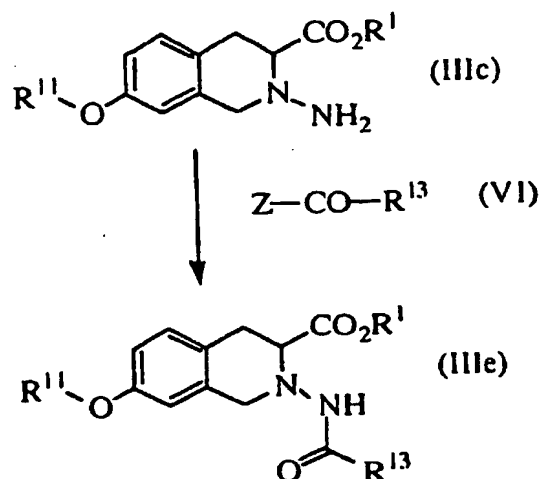
製法-b-1は、化合物(III a)の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン骨格の2位にアミノ基を導入し、一般式(III c)を有する化合物(化合物(III c))を得、化合物(III c)に一般式(V)を有する化合物(化合物(V))を反応させ、一般式(III d)を有する化合物(化合物(III d))を製造する方法である。

化合物(III c)は、化合物(III a)にクロラミン、ヒドロキシルアミン- $\alpha$ - $\alpha$ -スルホン酸、 $\alpha$ -スルホニルまたは $\alpha$ -アシルヒドロキシルアミンなどを用させるか、または化合物(III a)のN-ニトロソ体を還元するなどの自体公知の方法にて製造できる。

製法-b-1において、化合物(III c)と化合物(V)の反応は、製法-aにおける化合物(III a)と化合物(IV)との反応と同様の反応形態および反応条件で行うことができる。

15 (製法-b-2) :

一般式 (III) 中、 $R^2$  が  $-N(R^8)-CO-R^9$  (式中、 $R^8$  は前記と同意義であり、 $R^9$  は  $C_{1-8}$  アルコキシまたはアリール  $C_{1-3}$  アルコキシを示す) である一般式 (III e) を有する化合物 (化合物 (III e)) を製造する場合。



- 5   〔式中、 $R^1$  および  $R^{11}$  は前記と同意義、 $R^{13}$  は  $C_{1-8}$  アルコキシ、アリール  $C_{1-3}$  アルコキシ、 $Z$  はハロゲン原子 (フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) を示す。〕

製法-b-2は、化合物 (III c) に一般式 (VI) を有する化合物 (化合物 (VI)) を反応させ、一般式 (III e) を有する化合物 (化合物 (III e)) を製造する方法である。

製法-b-2における、化合物 (III c) と化合物 (VI) との反応は、反応を阻害しない溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。該溶媒としては、例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、 $N, N$ -ジメチルホルムアミド、 $N, N$ -ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど、

15   およびこれらの混合物などが挙げられる。

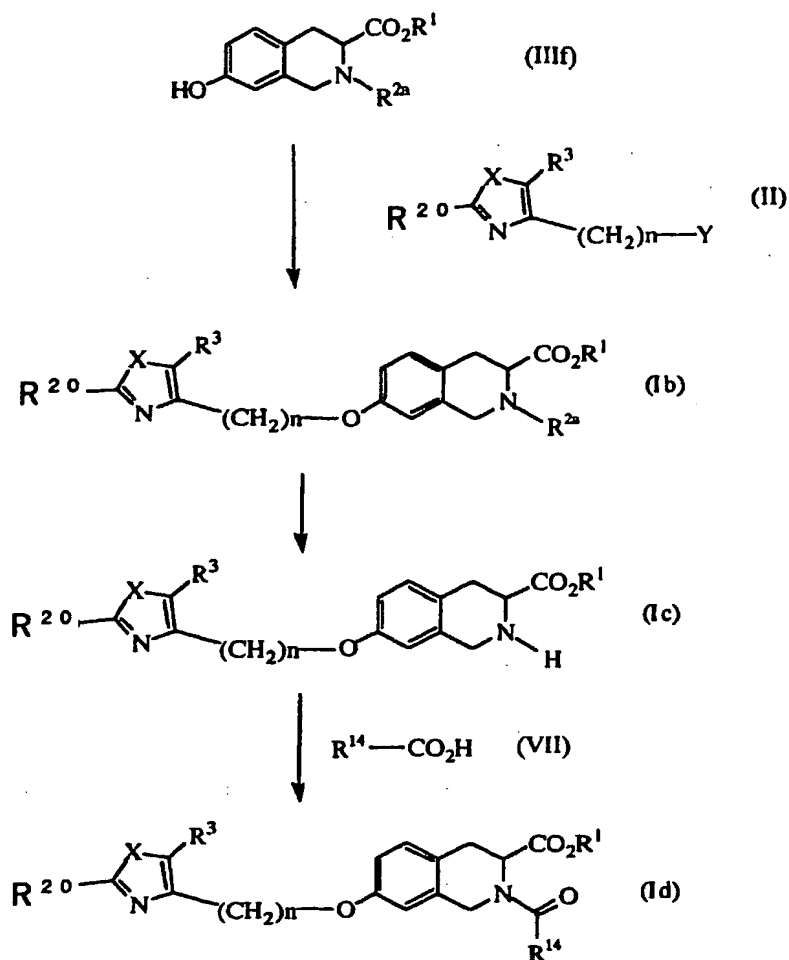
製法-b-2において、使用される塩基としては特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属塩などの無

機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの水素化金属化合物またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。該塩基の使用量は、化合物 (III c) 1  
5 モルに対して、通常 1-5 モル、好ましくは 1-3 モルである。製法-b-2 における化合物 (VI) の使用量は、化合物 (III c) 1 モルに対して、通常 1-5  
モル、好ましくは 1-3 モルである。

製法-b-2 の化合物 (III c) と化合物 (VI) との反応における反応温度  
や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬、反応溶媒などによって異なり、  
10 通常、-30 から 150°C で、30 分から 10 数時間である。

製法-b-1 および製法-b-2 においては、化合物 (III a) および化合物  
(III c) の R<sup>11</sup> はヒドロキシ保護基である場合が好ましく、この場合、R<sup>11</sup> がヒ  
ドロキシ保護基である化合物 (III d) および化合物 (III e) が得られるが、  
自体公知の方法により脱離し、R<sup>11</sup> が水素原子である化合物 (III d) および化合  
15 物 (III e) に導くことができる。

(製法 2)



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{20}$ 、 $\text{X}$ および $n$ は前記と同意義であり、 $\text{R}^{2a}$ はアミノ保護基を示し、 $\text{R}^{14}$ は $-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は前記と同意義である）、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^6$ （式中、 $\text{R}^6$ は前記と同意義である）、 $-\text{CO}-\text{R}^7$ （式中、 $\text{R}^7$ は前記と同意義である）を示す。〕

$\text{R}^{2a}$ におけるアミノ保護基としては、例えばホルミル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 $p$ -ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、メトキシメチルオキシカルボニル、トリメチルシリル、2,2,2-トリクロロエトキシカ



ルボニル、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル（以下、Bocともいう）、トリチルなどが挙げられる。

製法2は、一般式(I b)を有する化合物(化合物(I b))のアミノ保護基を  
自体公知の方法にて脱離し、一般式(I c)を有する化合物(化合物(I c))を  
5 得、化合物(I c)に一般式(V I I)を有する化合物(化合物(V I I))を反  
応させ、一般式(I d)を有する化合物(化合物(I d))を製造する方法である。  
尚、化合物(I b)は製法1における化合物(I I)と化合物(I I I)との反応  
と同様の反応形態および反応条件で、化合物(I I)と一般式(I I I f)を有す  
る化合物(化合物(I I I f))とを反応させることにより製造することができる。

10 製法2において、化合物(V I I)は遊離酸の形態だけでなく、塩（例えば、ナ  
トリウム、カリウム、カルシウム、トリエチルアミン、ピリジンなどとの塩）や反  
応性誘導体（例えば、酸クロライド、酸ブロマイドなどの酸ハライド；酸無水物；  
ジアルキルリン酸などの置換リン酸、モノエチル炭酸などのアルキル炭酸などとの  
混合酸無水物；イミダゾールなどとのアミドである活性アミド；シアノメチルエス  
15 テル、4-ニトロフェニルエステルなどのエステル）などとして当該反応に供され  
る。

また、製法2において、化合物(V I I)を遊離酸または塩の状態で使用する場  
合には、縮合剤の存在下で反応を行うのが好ましく、縮合剤としては、例えばN，  
N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのN，N'-ジ置換カルボジイミド  
20 類；1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-シ  
クロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-  
N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミドなどのカルボジイミ  
ド化合物；N，N'-カルボニルジイミダゾール、N，N'-チオニルジイミダゾ  
ールなどのアゾライド化合物などの脱水剤などが用いられる。これらの縮合剤を用  
いた場合、反応は化合物(V I I)の反応性誘導体を経て反応が進行すると考えら  
25 れる。

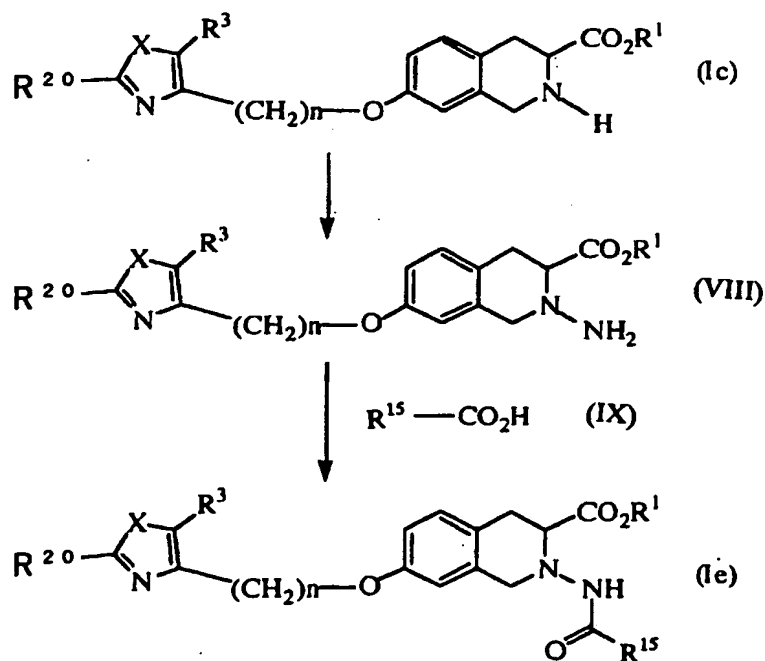
製法2において、化合物(I c)と化合物(V I I)の反応は、通常不活性溶媒

中で行われる。該溶媒としては、具体的にはアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N，N－ジメチルホルムアミド、ピリジン、水など、またはこれらの混合物などが挙げられる。また、トリエチルアミン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウムなどの塩基を使用することができる。該塩基を使用する場合、化合物（I c）1モルに対し、通常1－5モル、好ましくは1－3モルの量を用いばよい。

製法2において、化合物（VII）の使用量は、化合物（I c）1モルに対し、通常1－5モル、好ましくは1－3モルである。

10 製法2の化合物（I c）と化合物（VII）との反応における反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬、反応溶媒などによって異なり、通常、－30から150℃で、30分から10数時間である。

（製法3）



15 （式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>20</sup>、Xおよびnは前記と同意義であり、R<sup>15</sup>はC<sub>1-8</sub>アルキルま

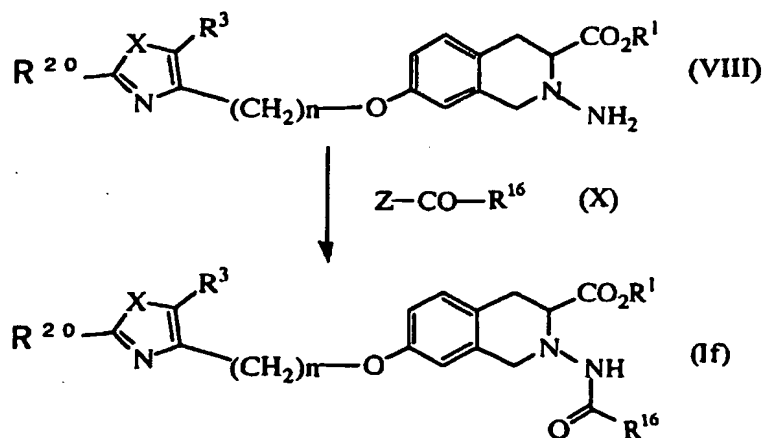
たはアリールを示す。)

製法3は、化合物(Ic)の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン骨格の2位にアミノ基を導入し、一般式(VIII)を有する化合物(化合物(VIII))を得、化合物(VIII)に一般式(IX)を有する化合物(化合物(IX))を反応させ、一般式(Ie)を有する化合物(化合物(Ie))を製造する方法である。

化合物(VIII)は、化合物(Ic)にクロラミン、ヒドロキシルアミン-*o*-スルホン酸、*o*-スルホニルまたは*o*-アシルヒドロキシルアミンなどを作用させるか、または化合物(Ic)のN-ニトロソ体を還元するなどの自体公知の方法にて製造できる。

製法3において、化合物(VIII)と化合物(IX)の反応は、製法2における化合物(Ic)と化合物(VII)との反応と同様の反応形態および反応条件で行うことができる。

(製法4)



15

[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{20}$ 、Xおよびnは前記と同意義であり、 $\text{R}^{16}$ は $\text{C}_{1-8}$ アルコキシまたはアリール $\text{C}_{1-3}$ アルコキシを示し、Zはハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)を示す。]

製法4は、化合物(VIII)に一般式(X)を有する化合物(化合物(X))

を反応させ、一般式 (I f) を有する化合物 (化合物 (I f)) を製造する方法である。

製法 4 における、化合物 (V I I I) と化合物 (X) との反応は、反応を阻害しない溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。該溶媒としては、例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなど、およびこれらの混合物などが挙げられる。

製法 4 において、使用される塩基としては特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属塩などの無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの水素化金属化合物またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。該塩基の使用量は、化合物 (V I I I) 1 モルに対して、通常 1-5 モル、好ましくは 1-3 モルである。製法 4 における化合物 (X) の使用量は、化合物 (V I I I) 1 モルに対して、通常 1-5 モル、好ましくは 1-3 モルである。

製法 4 の化合物 (V I I I) と化合物 (X) との反応における反応温度や反応時間などの反応条件は、用いられる反応試薬、反応溶媒などによって異なり、通常、-30 から 150℃で、30 分から 10 数時間である。

上記製法 1-4 で得られた複素環誘導体 (I') は、常法により単離することができ、必要に応じて常法、例えば、再結晶法、分取用薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィーなどによって精製することができる。

複素環誘導体 (I') は、自体既知の方法によって、その医薬上許容される塩にすることができる。

本発明の複素環誘導体 (I') またはその医薬上許容される塩を含有してなる医

薬組成物には、添加剤などを配合することができる。添加剤としては、例えば賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸  
5 マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど）などが挙げられる。

上記諸成分を混合した後、混合物を自体公知の手段に従い、例えばカプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップなどの経口投与用、または注射剤、座剤などの非経口投与用の製剤とすることができる。

- 10 複素環誘導体（I'）またはその医薬上許容される塩の投与量は、投与対象、症状、その他の要因によって異なるが、例えば糖尿病、糖尿病合併症または高脂血症の患者に対して、成人に経口投与する場合、1回量1－500mg程度を1日1－3回程度与える。

- 本発明の複素環誘導体（I'）またはその医薬上許容される塩は、哺乳動物（ヒ  
15 ト、ウマ、ウシ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスターなど）に対して、優れた血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用およびPPAR活性化作用を示し、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤として有  
20 用である。即ち、本発明の複素環誘導体（I'）またはその医薬上許容される塩は、糖尿病、糖尿病の合併症、高脂血症、動脈硬化症、高血糖症、インスリン抵抗性耐糖能不全に起因する疾病、インスリン抵抗性に起因する疾病、肥満症、炎症、PPAR媒介疾患およびX症候群の予防および治療に有用である。

- 次に実施例および参考例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに  
25 限定されるものではない。

## 実施例

### 実施例 1

2- (2-ヘプテノイル) -7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸メチルエステル

2- (2-ヘプテノイル) -7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイ  
 5 ソキノリン- (3S) -カルボン酸メチルエステル 200 mg および 2- (5-メ  
 チル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エタノール メタンスルホン酸エス  
 テル 355 mg をトルエン 6 ml に溶解し、炭酸カリウム 260 mg およびテトラ  
 エチルアンモニウムフルオリドハイドレート 40 mg を加え、80°C で10時間攪  
 拌した。反応液を、酢酸エチル 30 ml を加え、水 30 ml 次いで飽和食塩水 20  
 10 ml で洗浄、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  による) 後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカ  
 ゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物 250 mg を得た。

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1740, 1661, 1622, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 0.92 (3H, br-t), 1.10-1.80 (4H, m), 1.80-2.40  
 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.20 (2H, m), 3.59 (3H,  
 15 s), 4.22 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.50-5.60 (3H, m), 6.00-6.50 (1H, m), 6.60-7.20  
 (3H, m), 7.04 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

## 実施例 2

2- (2-ヘプテノイル) -7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S)  
 20 -カルボン酸

実施例 1 の化合物 0.40 g をテトラヒドロフラン-メタノール (3:1) の混  
 液 9.5 ml に溶解し、1M 水酸化リチウム水溶液 2.4 ml を加え、50°C で3  
 0分間攪拌した。10%クエン酸水にて酸性とし、溶液を減圧下濃縮した。析出す  
 る結晶をろ取し、表題化合物 0.36 g を得た。

25 IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1740, 1653, 1612, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 0.91 (3H, br-t), 1.10-1.75 (4H, m), 2.00-2.50  
 (2H, br), 2.32 (3H, s), 2.88 (2H, br-t), 2.90-3.30 (2H, m), 4.07 (2H, br-

t), 4.50-5.10 (2H, m), 5.30-5.65 (1H, m), 6.30 (1H, d, J=14.9Hz), 6.55-7.20 (3H, m), 7.04 (1H, d, J=7.9Hz), 7.30-7.55 (3H, m), 7.70-8.05 (2H, m), 8.10-8.80 (1H, br).

### 実施例 3

5 2-シンナモイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

(1) 2-tert-ブトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル 3.0 g および 2-  
10 (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エタノール メタンスルホン酸エステル 4.12 g をトルエン 90 ml に溶解し、炭酸カリウム 4.0 g およびテトラエチルアンモニウムフルオリドハイドレート 1.5 g を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液を、水 100 ml、飽和食塩水 100 ml で洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)後、減圧下トルエンを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、2-tert-ブトキシカルボニル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル 4.49 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.46, 1.50 (9H, s, s), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 2.90-3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.8Hz), 4.50,  
20 4.60 (2H, s, s), 4.70-4.90, 5.00-5.20 (1H, m, m), 6.60-6.90 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.55 (3H, m), 7.90-8.15 (2H, m).

(2) (1)の化合物 14.0 g をぎ酸 42 ml に溶解し、氷冷下 8.78 M 塩化水素 2-プロパノール溶液 10.7 ml を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 300 ml および水 500 ml を加え、重曹で中和後、二層を分離  
25 した。得られた酢酸エチル層を飽和食塩水 500 ml で洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)後、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)

エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸  
メチルエステル 9.4 g を得た。

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3560, 1744, 1643, 1612, 1578, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.92 (1H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-3.20 (4H, m),  
5 3.60-3.85 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.5  
7 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.3  
0-7.60 (3H, m), 7.85-8.15 (2H, m).

(3) (2) の化合物 0.4 g を塩化メチレン 4 ml に溶解し、桂皮酸 0.2 g  
および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩  
10 0.29 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチル 30 ml を加え、10% ク  
エン酸水 15 ml、飽和食塩水 15 ml で洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  による)後、減圧下溶媒  
を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2  
-シンナモイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イ  
ル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボ  
15 ン酸メチルエステル 0.49 g を得た。

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1788, 1734, 1639, 1616.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.00-3.3  
0 (2H, br), 3.61 (3H, s), 4.22 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.60-5.65 (3H, m), 6.60-6.  
85 (2H, m), 6.97 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.25-8.75 (8H,  
20 m), 7.76 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.85-8.10 (2H, m), 12.20-13.00 (1H, br).

(4) (3) の化合物 0.47 g をテトラヒドロフラン-メタノール (3 : 1)  
の混液 11 ml に溶解し、1 M 水酸化リチウム水溶液 2.59 ml を加え、50°C  
で 30 分間攪拌した。10% クエン酸水にて酸性とし、溶液を減圧下濃縮した。析  
出する結晶をろ取し、表題化合物 0.45 g を得た。

25 I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1740, 1641, 1612, 1578, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.36 (3H, s), 2.75-3.25 (2H, br), 2.92 (2H,  
t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.40-5.60 (3H, m), 6.70-6.95 (2H, m),



7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-8.10 (12H, m), 12.20-13.00 (1H, br).

#### 実施例 4

7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

- 5 (1) 7-ヒドロキシ-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル 81 mg をトルエン 2 ml に溶解し、2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エタノール メタンスルホン酸エステル 115 mg、炭酸カリウム 112 mg、テトラエチルアンモニウムフルオリドハイドレート 21 mg を加え、80℃にて12時間攪拌した。反応液に水  
10 10 ml を加え、酢酸エチル 20 ml にて抽出し、飽和食塩水 20 ml で洗浄、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>による)後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル 87 mg を得た。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.02 (3H, t, J=7.1Hz), 2.37 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=6.7Hz), 3.23 (2H, d, J=4.1Hz), 3.98 (2H, q, J=7.1Hz), 4.24 (2H, t, J=6.7Hz), 4.52 (2H, s), 4.74 (1H, t, J=4.1Hz), 6.6-7.6 (11H, m), 7.8-8.1 (2H, m).

- (2) (1) の化合物 87 mg をテトラヒドロフラン-メタノール (3:1) の  
20 混液 2 ml に溶解し、1 M 水酸化リチウム水溶液 0.54 ml を加え、50℃で2時間攪拌した。10%クエン酸水にて酸性とし、溶液を減圧下濃縮した。析出する結晶をろ取し、表題化合物 65 mg を得た。

IR ν (Nujol) cm<sup>-1</sup> ; 1717, 1599, 1504, 1460, 1377, 750, 718, 691.

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 2.31 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=6.3Hz), 3.22 (2H,  
25 d, J=3.6Hz), 4.09 (2H, t, J=6.3Hz), 4.45 (2H, s), 4.68 (1H, t, J=3.6Hz), 6.6-7.6 (11H, m), 7.8-8.1 (2H, m).

実施例 1-4 に準じて以下の化合物を合成した。

## 実施例 5

2 - (2, 4 - ヘキサジエノイル) - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸メチルエステル

5 I R  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1740, 1653, 1626, 1601.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.85 (3H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.00-3.25 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.22 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.50-5.60 (3H, m), 5.95-6.55 (3H, m), 6.60-6.85 (3H, m), 7.04 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (1H, m), 7.35-7.65 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

## 10 実施例 6

2 - (2, 4 - ヘキサジエノイル) - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1738, 1651, 1616, 1545, 1506.

15  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.82 (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 2.36 (3H, s), 2.75-3.25 (2H, br), 2.91 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.35 -5.30 (3H, m), 6.00-6.70 (3H, m), 6.82 (2H, s), 6.90-7.30 (1H, m), 7.10 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.35-7.65 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 12.20-13.30 (1H, br).

## 実施例 7

20 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - (2, 4 - オクタジエノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1739, 1647, 1616, 1576, 1553.

25  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.89 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.42 (2H, m), 1.95-2.30 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70 -3.20 (2H, br), 2.91 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.40-5.30 (3H, m), 6.00-7.30 (5H, m), 6.81 (1H, s), 7.09 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

## 実施例 8

2 - (2 - ヘキシノイル) - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸

5 I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 2235, 1732, 1634, 1583, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.95, 1.00 (3H, t, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.30-1.75 (2H, m), 2.70-3.30 (4H, br), 2.91 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.40-5.30 (3H, m), 6.60-6.95 (2H, m), 7.11 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.35 -7.70 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 12.20-13.00 (1H, br).

## 10 実施例 9

7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - (2 - オキソブチリル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1743, 1719, 1623, 1605.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.01, 1.06 (3H, t, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.35 (3H, s), 2.80 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.09 (2H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.40-5.15 (3H, m), 6.65-6.90 (2H, m), 7.11 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.35-7.65 (3H, m), 7.70-8.00 (2H, m).

## 実施例 10

20 2 - エトキシオキサリル - 7 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1738, 1661, 1614, 1587, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.28, 1.36 (3H, t, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.32 (3H, s),  
25 2.86 (2H, br-t), 2.95-3.40 (2H, m), 4.01 (2H, br-t), 4.37, 4.45 (2H, q, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.60-5.10 (2H, m), 5.10-5.40 (1H, m), 6.40-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.30-7.55 (3H, m), 7.70-8.05 (3H, m).

## 実施例 1 1

7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -2-  
 -(2-オクテノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S)  
 -カルボン酸

5 I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1740, 1653, 1612, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.89 (3H, br-t), 1.10-1.75 (6H, m), 2.00-2.50  
 (2H, br-t), 2.32 (3H, s), 2.88 (2H, br-t), 2.95-3.40 (2H, m), 4.07 (2H, b  
 r-t), 4.50-5.10 (2H, m), 5.35-5.65 (1H, m), 6.31 (1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 6.55-7.  
 20 (3H, m), 7.04 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.30-7.55 (3H, m), 7.70-8.05 (2H, m), 8.  
 10 05-8.40 (1H, br).

## 実施例 1 2

2-ベンゾイルアミノ-7- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-  
 イル) エトキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カ  
 ルボン酸

15 (1) 実施例 3 の (2) の化合物 5 g を 6 M 塩酸 20 ml およびメタノール 15  
 ml の混液に溶解後、氷冷下垂硝酸ナトリウム 2.2 g を分割添加し、その後室温  
 にて 15 時間攪拌した。水 300 ml を加え、酢酸エチル 300 ml で抽出し、酢  
 酸エチル層を飽和食塩水 100 ml で洗浄、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  による) 後、減圧下酢酸エチ  
 ルを留去した。得られた結晶性残渣にイソプロピルエーテルを加え、ろ取し、7-  
 20 [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] -2-ニ  
 トロソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸メチ  
 ルエステルの結晶 3.17 g を得た。

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1742, 1639, 1612, 1553, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.20-3.5  
 25 0 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.50, 5.08 (2H, ABq,  $J=19.2$   
 Hz), 5.80-6.00 (1H, m), 6.60-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.25-7.55  
 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) (1)の化合物3.15 gを50%酢酸30 mlに懸濁し、亜鉛末1.95 gを加え、50℃で45分間攪拌した。水300 mlを加え、重曹で中和後、酢酸エチル500 mlを加え、不溶物をろ過した。二層を分離し、酢酸エチル層を飽和食塩水300 mlで洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)後、減圧下酢酸エチルを留去した。

- 5 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-アミノ-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル1.88 gを得た。

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3342, 1738, 1641, 1614, 1555, 1504.

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 2.36 (3H, s), 2.94 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.95-3.20 (2H, m), 3.36 (2H, br-s), 3.60-3.90 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.95-4.35 (4H, m), 6.55 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=2.3, 8.4\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.60 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

- (3) (2)の化合物0.5 gを塩化メチレン5 mlに溶解し、氷冷下トリエチル  
15 ルアミン0.22 mlおよびベンゾイルクロリド0.16 mlを加え、室温で20分間攪拌した。酢酸エチル30 mlを加え、10%クエン酸水20 ml、飽和食塩水20 mlで洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)後、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶性残渣にイソプロピルエーテルを加え、ろ取し、2-ベンゾイルアミノ-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,  
20 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステルの結晶0.48 gを得た。

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3229, 1732, 1645, 1622, 1580, 1553, 1508.

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.00-3.50 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.00-4.45 (5H, m), 6.55 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.72 (1H,  
25 dd,  $J=2.3, 8.4\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.60 (6H, m), 7.60-7.80 (2H, m), 7.80-8.10 (2H, m), 8.21 (1H, br-s).

(4) (3)の化合物0.45 gをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)

の混液 11 ml に溶解し、1 M 水酸化リチウム水溶液 2.64 ml を加え、50 °C で 30 分間攪拌した。10 % クエン酸水にて酸性とし、溶液を減圧下濃縮した。析出する結晶をろ取し、表題化合物 0.36 g を得た。

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3258, 1761, 1713, 1639, 1612, 1580, 1555, 1502.

- 5  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.34 (3H, s), 2.65-3.20 (4H, m), 3.80-4.50 (5H, m), 6.55-6.90 (2H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20-8.15 (10H, m), 9.77 (1H, br-s).

実施例 1-4、12 に準じて以下の化合物を合成した。

#### 実施例 13

- 10 2-(2,2-ジメチルプロピオニルアミノ)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3341, 1703, 1624, 1553, 1504.

- 15  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.16 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.92 (2H, br-t), 2.95-3.20 (2H, m), 3.60-3.90 (1H, m), 4.04 (2H, br-s), 4.13 (2H, br-t), 6.59 (1H, br-s), 6.71 (1H, br-d), 7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.55 (3H, m), 7.70 (1H, br-s), 7.80-8.10 (2H, m), 8.50-10.20 (1H, br).

#### 実施例 14

- 20 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3350, 1715, 1645, 1614, 1553, 1504.

- 25  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.45 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.90-3.40 (2H, m), 2.94 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, br-s), 4.18 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.25 (1H, br-s), 6.63 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, dd,  $J=1.8, 8.6\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 15

7- {2- [2- (4-tert-ブチルフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-  
イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラ  
ヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸メチルエステル

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1744, 1653, 1626, 1603, 1504.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.33 (9H, s), 1.85 (3H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 2.35 (3H, s), 2.95 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.05-3.25 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.20 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.50-5.60 (3H, m), 6.05-6.45 (3H, m), 6.60-6.85 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.15-7.40 (1H, m), 7.43, 7.89 (4H, ABq,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

#### 実施例 16

- 10 7- {2- [2- (4-tert-ブチルフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-  
イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラ  
ヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

- 実施例 15 の化合物 470 mg をテトラヒドロフラン-メタノール (3 : 1) の  
混液 10 ml に溶解し、1 M 水酸化リチウム水溶液 2.6 ml を加え、50°C で 3  
15 0 分間攪拌した。10% クエン酸水にて酸性とし、溶液を減圧下濃縮し、析出する  
結晶をろ取した。得られた結晶をエチルエーテル 5 ml に溶解し、tert-ブチルア  
ミン 0.11 ml およびジイソプロピルエーテル 20 ml を加え、室温にて 20 分  
攪拌した。析出晶をろ取し、表題化合物 390 mg を得た。

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3396, 1651, 1634, 1558, 1506.

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.97 (9H, s), 1.33 (9H, s), 1.65-1.95 (3H, m),  
2.35 (3H, s), 2.80-3.20 (2H, m), 2.93 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=6.6$   
Hz), 4.40-5.20 (3H, m), 5.95-6.45 (3H, m), 6.45-7.30 (7H, m), 7.42, 7.88 (4  
H, ABq,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

実施例 1-4、16 に準じて以下の化合物を合成した。

- 25 実施例 17

2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (4-トリフ  
ルオロメチルフェニル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-

テトラヒドロイソキノリンー (3 S) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 2731, 2635, 2542, 1653, 1620, 1587, 1506.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.02 (9H, s), 1.60-2.10 (3H, m), 2.38 (3H, s),  
2.65-3.40 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.30-5.20  
5 (3H, m), 5.60-7.35 (10H, m), 7.65, 8.06 (4H, ABq,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

#### 実施例 18

7 - { 2 - [ 2 - ( 4 -フルオロフェニル) - 5 -メチルオキサゾール - 4 -イル] エトキシ } - 2 - ( 2 , 4 -ヘキサジエノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 -テトラヒドロイソキノリンー (3 S) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

10 I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3393, 2735, 2631, 2546, 1651, 1599, 1556.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.96 (9H, s), 1.83 (3H, br-d), 2.35 (3H, s),  
2.80-3.30 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 4.35 -5.2  
0 (3H, m), 5.94-6.41 (3H, m), 6.41-7.36 (9H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 実施例 19

15 2 - ( 2 , 4 -ヘキサジエノイル) - 7 - { 2 - [ 2 - ( 4 -メトキシフェニル) - 5 -メチルオキサゾール - 4 -イル] エトキシ } - 1 , 2 , 3 , 4 -テトラヒドロイソキノリンー (3 S) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3393, 1651, 1616, 1585, 1556, 1501.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.98 (9H, s), 1.60-2.00 (3H, m), 2.33 (3H, s),  
20 2.80-3.30 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 4.15 (2H, t,  $J=6.6$   
Hz), 4.45-5.20 (3H, m), 5.80-6.40 (6H, m), 6.55-6.80 (2H, m), 6.85-7.00 (1H,  
m), 6.92, 7.89 (4H, ABq,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.40 (1H, m).

#### 実施例 20

2 - ( 2 , 4 -ヘキサジエノイル) - 7 - { 2 - [ 5 -メチル - 2 - ( p -トリ  
25 ル) オキサゾール - 4 -イル] エトキシ } - 1 , 2 , 3 , 4 -テトラヒドロイソキノリンー (3 S) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3348, 1652, 1622, 1558, 1504.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.01 (9H, s), 1.60-2.00 (3H, m), 2.35 (6H, s), 2.70-3.40 (4H, m), 4.16 (2H, br-t), 4.40-5.20 (2H, m), 5.60-6.45 (7H, m), 6.50-6.80 (2H, m), 6.85-7.20 (2H, m), 7.21, 7.85 (4H, ABq,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

#### 実施例 2 1

5 7- { 2- [ 2- ( 4-クロロフェニル) - 5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ } - 2- ( 2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- ( 3 S ) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3418, 2855, 2735, 2631, 2546, 1651, 1622, 1587.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.99 (9H, s), 1.84 (3H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.90-3.28 (2H, m), 4.16 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.43-5.20 (3H, m), 5.50-6.10 (3H, br), 6.10-6.42 (3H, m), 6.51-6.77 (2H, m), 6.85-7.20 (2H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.89 (2H, d).

#### 実施例 2 2

15 7- { 2- [ 2- ( 3, 4-ジメトキシフェニル) - 5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ } - 2- ( 2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- ( 3 S ) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1651, 1626, 1556, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.00 (9H, s), 1.60-2.05 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.40 (4H, m), 3.91, 3.94 (6H, s, s), 4.16 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.45-5.20 (3H, m), 5.80-7.40 (11H, m), 7.40-7.70 (2H, m).

#### 実施例 2 3

25 7- { 2- [ 2- ( 3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ } - 2- ( 2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- ( 3 S ) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3396, 1651, 1622, 1556, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.97 (9H, s), 1.86 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.80-3.25 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.30-5.25 (1H,

m), 5.98 (2H, s), 6.00-6.55 (3H, m-), 6.00-7.35 (8H, m), 7.40-7.65 (2H, m).

#### 実施例 2 4

- 2 - (2, 4-ヘキサジエノイル) - 7 - {2 - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) - 5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4-テトラ  
5 ヒドロイソキノリン- (3 S) - カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3099, 2733, 2633, 2544, 1651, 1614, 1556.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.11 (9H, s), 1.78 (3H, d,  $J=4.4$  Hz),  
2.29 (3H, s), 2.70-5.20 (13H, m), 5.97-6.52 (3H, m), 6.52-6.26 (6H, m), 7.  
69 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

#### 10 実施例 2 5

2 - (2, 4-ヘキサジエノイル) - 7 - {2 - [5-メチル-2-(オートリル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) - カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1651, 1638, 1622, 1599, 1587, 1553, 1506.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.11 (9H, s), 1.70-1.90 (3H, br-d), 2.36 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.70-3.40 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.40-5.20 (3H, m), 5.40-8.30 (3H, br), 5.90-6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.15-7.50 (4H, m), 7.75-7.95 (1H, m).

#### 実施例 2 6

- 20 7 - {2 - [2 - (4-ベンジルオキシフェニル) - 5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} - 2 - (2, 4-ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) - カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1653, 1612, 1553.

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.98 (9H, s), 1.65-1.95 (3H, m), 2.33 (3H, s),  
25 2.80-3.40 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.30-5.10 (2H, m), 5.60-6.45 (7H, m), 6.50-6.80 (2H, m), 6.85-7.10 (1H, m), 6.99, 7.89 (4H, ABq,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.15-7.70 (6H, m).

## 実施例 2 7

2 - (2, 4 - ヘキサジエノイル) - 7 - {2 - [2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸 tert - ブチルアミン塩

5 I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3402, 1651, 1622, 1556, 1504.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.98 (9H, s), 1.26 (6H, d), 1.70-1.95 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.70-3.30 (3H, m), 2.93 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.40-5.30 (3H, m), 5.80-7.40 (10H, m), 7.26, 7.88 (4H, ABq,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

## 実施例 2 8

10 7 - {2 - [2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} - 2 - (2, 4 - ヘキサジエノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸 tert - ブチルアミン塩

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 2745, 2637, 2546, 1651, 1620, 1597, 1587, 1506.

15  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.98 (9H, s), 1.60-1.95 (3H, m), 2.34 (6H, s), 2.60 (3H), 2.75-3.35 (2H, m), 2.93 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.40-5.25 (3H, m), 5.95-6.40 (3H, m), 6.40-7.40 (7H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

## 実施例 2 9

20 2 - (2, 4 - ヘキサジエノイル) - 7 - {2 - [5 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - (3 S) - カルボン酸 tert - ブチルアミン塩

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3404, 2729, 2623, 2532, 1653, 1603, 1553, 1520.

25  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.02 (9H, s), 1.83 (3H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 2.40 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.97-3.32 (2H, m), 4.18 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.41-5.18 (3H, m), 5.49-6.40 (6H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.88-7.39 (2H, m), 8.09 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.27 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ).

## 実施例 3 0

7- {2- [2- (4-アミノフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル]  
 エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
 イソキノリン- (3S) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3341, 3227, 2733, 2635, 2546, 1651, 1612, 1583, 155  
 5 6, 1502.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.03 (9H, s), 1.65-2.00 (3H, m), 2.32  
 (3H, s), 2.70-3.30 (2H, m), 2.89 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
 4.30-5.80 (6H, m), 5.95-6.45 (3H, m), 6.45-7.45 (6H, m), 7.72 (2H, ABq,  $J=8$ .  
 4Hz).

#### 10 実施例 3 1

7- {2- [2- (4-ジメチルアミノフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-  
 -イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テト  
 ラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3398, 2741, 2635, 2548, 1651, 1614, 1556.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.00 (9H, s), 1.84 (3H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 2.32 (3  
 H, s), 2.70-3.38 (4H, m), 2.99 (6H, s), 4.15 (2H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 4.30-5.16  
 (3H, m), 5.47-6.45 (6H, m), 6.53-7.40 (8H, m), 7.82 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 3 2

2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (2, 4, 6  
 20 -トリメチルフェニル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-  
 テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸 tert-ブチルアミン塩

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1655, 1626, 1595, 1545, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.98 (9H, s), 1.60-2.05 (3H, m), 2.20 (6H, s),  
 2.29, 2.34 (6H, s, s), 2.75-3.40 (4H, m), 4.19 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.45-5.25  
 25 (3H, m), 5.80-7.40 (12H, m).

#### 参考例 1

2-tert-ブトキシカルボニル-7-ヒドロキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

イソキノリンー (3 S) -カルボン酸エチルエステル

(1) 3, 5-ジヨード-L-チロシン・2水和物 25 gを濃塩酸 250 mlに懸濁し、1, 2-ジメトキシエタン 18 mlおよび 37%ホルマリン 20 mlを順に加え、30分で75℃まで昇温した。反応液にさらに濃塩酸 120 ml、1, 2-ジメトキシエタン 9 mlおよび 37%ホルマリン 10 mlを加え、75℃で18時間攪拌した。析出晶をろ取し、1, 2-ジメトキシエタン 20 mlで洗浄し、7-ヒドロキシ-6, 8-ジヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンー (3 S) -カルボン酸塩酸塩 12.8 gを得た。

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1751, 1599, 1578.

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 3.00-3.30 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.30 (1H, dd,  $J=5.9, 9.5\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s).

(2) (1)の化合物 12.8 gをエタノール 500 mlに懸濁し、濃塩酸 10 mlを加え、15時間還流した。減圧下エタノールを留去し、酢酸エチル 300 mlを加え、飽和重曹水 100 ml、飽和食塩水 100 mlにて洗浄した。乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)後、減圧下酢酸エチルを留去し、7-ヒドロキシ-6, 8-ジヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンー (3 S) -カルボン酸エチルエステル 11.11 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-4.10 (5H, m), 4.23 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, s).

(3) 10% Pd-C 350 mgをメタノール 60 mlに懸濁させ、トリエチルアミン 2.0 mlおよび (2)の化合物 2.8 gを加え、室温、3.0 kgf/cm<sup>2</sup>で3時間接触水素添加した。Pd-Cをろ過し、減圧下メタノールを留去し、得られた残渣に酢酸エチル 100 mlを加え、飽和食塩水 100 mlにて洗浄した。乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)後、減圧下酢酸エチルを留去し、7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンー (3 S) -カルボン酸エチルエステル 1.14 gを得た。

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1732, 1607, 1516.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.28 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.80-3.10 (3H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 6.43 (1H, s), 6.50-6.80 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

- (4) (3) の化合物 1. 13 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート 1.5 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 30 ml を加え、飽和食塩水 20 ml で洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  による)後、減圧下酢酸エチルを留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 1.51 g を得た。

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3260, 1756, 1671, 1615, 1506.

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.29 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.41 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 4.60-5.25 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 5.00-6.00 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

#### 参考例 2

- 15 2-tert-ブトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル

参考例 1 と同様の方法で表題化合物を得た。

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3261, 1755, 1672, 1614, 1506.

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.63 (3H, s), 4.40 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 4.60-5.25 (1H, m), 4.66 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 5.60-6.60 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

#### 参考例 3

7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル

- 25 参考例 1 と同様の方法で表題化合物を得た。

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3279, 1736, 1618, 1580.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 2.70-3.35 (3H, m), 3.60-3.90 (1H, m), 3.77 (3H,

s), 4.03 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=2.4Hz), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 7.9Hz), 6.96 (1H, d, J=7.9Hz).

#### 参考例 4

2-(2, 4-ヘキサジエノイル)-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル

(1) 7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル 1.24 g を塩化メチレン 25 ml に溶解し、トリエチルアミン 5.0 ml を加え、氷冷下で 2, 4-ヘキサジエノイルクロリド 2.1 ml を滴下した。これを同温で 15 分間攪拌後、10%クエン酸水 20 ml、飽和重曹水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  による)後、減圧下塩化メチレンを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた油状物 1.04 g をメタノール 20 ml に溶解し、室温で 1 M 水酸化リチウム水溶液 3.0 ml を 1 時間で分割添加した。10%クエン酸水で酸性とした後、酢酸エチル 50 ml で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 20 ml で洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  による)後、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 0.65 g を得た。

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3184, 1734, 1576, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.84 (3H, d, J=5.0Hz), 2.80-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.30-5.10 (2H, m), 5.30-5.60 (1H, m), 5.70-6.50 (4H, m), 6.64 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=7.9Hz), 6.99 (1H, d, J=7.9Hz), 7.15-7.50 (1H, m).

#### 参考例 5

2-(2-ヘプテノイル)-7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル

7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸メチルエステル 0.9 g を塩化メチレン 10 ml に溶解し、2-ヘプテン酸 1.39 g および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 2.08 g を加え、室温で 30 分間攪拌した。塩化メチレン 20 ml を加え、

10%クエン酸水20ml次いで飽和食塩水20mlで洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)後、減圧下塩化メチレンを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物1.15gを得た。

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3265, 1740, 1655, 1593, 1508.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 0.90 (3H, br-t), 1.10-1.70 (4H, m), 1.90-2.40 (2H, m), 3.00-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.35-5.65 (4H, m), 6.36 (1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 6.55-6.80 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.80-7.20 (1H, m), 6.99 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

#### 参考例6

10 7-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

(1) 4-メトキシ-2-メチル安息香酸エチル4.48gを四塩化炭素90mlに溶解させ、N-ブロモスクシンイミド4.52gおよび過酸化ベンゾイル0.13gを加え、5時間還流後、室温でさらに10時間攪拌した。不溶物をろ過後、

15 減圧下四塩化炭素を留去し、残渣にエーテル50mlを加え、2.5M水酸化ナトリウム水溶液30ml次いで飽和食塩水50mlで洗浄後、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)した。減圧下エーテルを留去し、粉末6.30gを得た。

得られた粉末6.30gおよびN-フェニルグリシンエチルエステル3.72gを2,6-ルチジン2.44gに溶解させ、90℃にて2時間攪拌した。放冷後、

20 水50mlを加え、酢酸エチル30mlにて二回抽出した。酢酸エチル層を合わせ、1M塩酸30ml次いで飽和食塩水50mlで洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)後、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-[(エトキシカルボニルメチル-フェニル-アミノ)メチル]-4-メトキシ安息香酸エチルエステル4.16gを得た。

25 IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1747, 1707, 1605, 1506, 1261, 1184, 1128, 1036, 750, 692.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.38 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ),



3.74 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.1Hz), 4.33 (2H, q, J=7.1Hz),  
5.01 (2H, s), 6.5-6.9 (4H, m), 7.0-7.3 (3H, m), 8.04 (1H, d, J=8.6Hz).

(2) (1)の化合物4.11gをベンゼン250mlに溶解させ、水素化ナトリウム(60%オイルサスペンション)1.77gを加え、15分間攪拌後、エタノール0.25mlを加え、さらに6時間還流した。過剰の水素化ナトリウムを酢酸で中和し、反応液を5%クエン酸水50ml、飽和重曹水50ml次いで飽和食塩水50mlで洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)後、減圧下ベンゼンを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、7-メトキシ-4-オキソ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル2.39gを得た。

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1641, 1611, 1556, 1327, 1283, 1248, 1101, 1018, 822, 762.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 1.09 (3H, t, J=7.1Hz), 3.77 (3H, s), 4.20 (2H, q, J=7.1Hz), 4.24 (2H, s), 5.19, 11.86 (1H, s, s), 6.5-7.4 (7H, m), 7.71, 8.06 (1H, d, d, J=8.6, 8.6Hz).

(3) (2)の化合物500mgをエタノール10mlに懸濁し、氷冷下水素化ほう素ナトリウム58mgを加え、20分攪拌後、さらに室温にて3時間攪拌した。減圧下エタノールを留去し、1M塩酸10mlを加え、酢酸エチル30mlにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水20mlで洗浄、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ による)後、減圧下酢酸エチルを留去、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル490mgを得た。

IR  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3800-3200, 1732, 1599, 1504, 1462, 1381, 1277, 752, 692.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm); 0.98 (3H, t, J=7.0Hz), 3.80 (3H, s), 3.9-4.2 (2H, m), 4.2-4.7 (2H, m), 4.8-5.2 (2H, m), 6.6-7.0 (5H, m), 7.2-7.5 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz).

(4) 10% Pd-C (wet) 150 mg を酢酸 10 ml に懸濁し、(3) の化合物 490 mg、濃塩酸 1.0 ml を加え、40°C、4 kgf/cm<sup>2</sup> にて6時間水素添加した。Pd-C をろ過し、減圧下酢酸を留去後、残渣を飽和重曹水で中和した。酢酸エチル 20 ml にて抽出し、酢酸エチル層を飽和重曹水 100 ml 次いで飽和食塩水 100 ml で洗浄、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> による)後、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、7-メトキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル 205 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.03 (3H, t, J=7.0Hz), 3.25 (2H, d, J=4.4Hz), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 4.56 (2H, s), 4.76 (1H, t, J=4.4Hz), 6.6-7.4 (8H, m).

(5) (4) の化合物 205 mg を塩化メチレン 4 ml に溶解させ、-10°C 以下で三臭化ほう素 0.12 ml を加え、室温にて1.5時間攪拌した。氷冷下塩化メチレン 20 ml および 2M 塩酸 10 ml を加え、二層を分離した。塩化メチレン層を飽和重曹水 20 ml 次いで飽和食塩水 20 ml で洗浄、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> による)後、減圧下塩化メチレンを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 100 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.05 (3H, t, J=7.1Hz), 3.23 (2H, d, J=4.1Hz), 4.01 (2H, q, J=7.1Hz), 4.50 (2H, s), 4.75 (1H, t, J=4.1Hz), 5.01 (1H, br s), 6.6-7.5 (8H, m).

#### 参考例 7

2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エタノール メタンスルホン酸エステル

塩化メチレン 200 ml に 2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エタノール 20 g およびトリエチルアミン 19.2 ml を加え、0°C でメタンスルホンクロリド 9.52 ml を滴下後、同温で15分間攪拌した。10% クエン酸水 200 ml、飽和重曹水 100 ml、飽和食塩水 100 ml で洗浄、乾燥

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> による)後、減圧下塩化メチレンを留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 21.45 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 2.53 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=7.0Hz), 4.52 (2H, t, J=7.0Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

#### 5 参考例 8

2-[2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]  
エタノール メタンスルホン酸エステル

(1) 4-イソプロピルベンズアミド 20.8 g をトルエン 70 ml に懸濁し、4-ブロモプロピオニル酢酸メチルエステル 24.2 g を加え、14 時間還流した。

10 不溶物をろ過し、酢酸エチル 50 ml を加え、水 50 ml、飽和食塩水 50 ml にて順次洗浄した。乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> による) 後、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶性残渣にイソプロピルエーテルを加え、ろ取し、2-[2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル] 酢酸メチルエステル 6.57 g を得た。

15 IR ν (neat) cm<sup>-1</sup> ; 1744, 1643, 1614, 1582, 1556.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.26 (6H, d, J=6.8Hz), 2.34 (3H, s), 2.93 (1H, heptet, J=6.8Hz), 3.56 (2H, s), 3.71 (3H, s), 7.26, 7.90 (4H, ABq, J=8.3Hz).

(2) (1) の化合物 6.5 g をテトラヒドロフラン 130 ml に溶解し、0℃  
20 でリチウムアルミニウムヒドライド 0.9 g を分割添加し、同温で 30 分間攪拌した。酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、不溶物をろ過し、二層を分離した。酢酸エチル層を水 100 ml、飽和食塩水 70 ml で順次洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> による) 後、減圧下酢酸エチルを留去した。得られた結晶性残渣に n-ヘキサン-イソプロピルエーテル (1:1) の混液を加え、ろ取し、2-[2-(4-イソ  
25 プロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル] エタノール 3.25 g を得た。

IR ν (neat) cm<sup>-1</sup> ; 3088, 1697, 1508.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.26 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.28 (3H, s), 2.69 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.93 (1H, heptet,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.54 (1H, br-s), 3.91 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.22, 7.87 (4H, ABq,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

(3) 塩化メチレン 30 ml に (2) の化合物 3.22 g および トリエチルアミン 2.75 ml を加え、 $0^\circ\text{C}$  でメタンスルホニルクロリド 1.11 ml を滴下後、同温で 20 分間攪拌した。塩化メチレン 30 ml を加え、10% クエン酸水 30 ml、飽和食塩水 30 ml で順次洗浄、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  による) 後、減圧下塩化メチレンを留去した。得られた結晶性残渣に  $n$ -ヘキサン-イソプロピルエーテル (1 : 1) の混液を加え、ろ取し、表題化合物 3.63 g を得た。

10  $\text{IR } \nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1643, 1614, 1582, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.27 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.34 (3H, s), 2.70-3.20 (3H, m), 2.94 (3H, br-s), 4.51 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.28, 7.88 (4H, ABq,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

参考例 8 に準じて以下の化合物を合成した。

15 参考例 9

2- [2- (4-tert-ブチルフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル]  
エタノール メタンスルホン酸エステル

$\text{IR } \nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1643, 1497.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.34 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.93 (3H, s),  
20 2.93 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.44, 7.88 (4H, ABq,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

参考例 10

2- [5-メチル-2- (4-トリフルオロメチルフェニル) オキサゾール-4-イル]  
エタノール メタンスルホン酸エステル

$\text{IR } \nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1620.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.38 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.96 (3H, s), 4.53 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.68, 8.08 (4H, ABq,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

参考例 11

2- [2- (4-フルオロフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エタノール メタンスルホン酸エステル

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1636, 1603, 1560, 1499.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.33 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.51 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.94, 7.89 (4H, ABq,  $J=8.7\text{Hz}$ ).

参考例 1 2

2- [2- (4-メトキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エタノール メタンスルホン酸エステル

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1643, 1611, 1587.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.33 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.51 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.94, 7.89 (4H, ABq,  $J=8.7\text{Hz}$ ).

参考例 1 3

2- [5-メチル-2- (p-トリル) オキサゾール-4-イル] エタノール メタンスルホン酸エステル

15 I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1634, 1616, 1582, 1556, 1501.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.34 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 4.52 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.23, 7.85 (4H, ABq,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

参考例 1 4

20 2- [2- (4-クロロフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エタノール メタンスルホン酸エステル

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3400, 3090, 3034, 1643, 1605, 1582, 1551.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.35 (3H, s), 2.94 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.96 (3H, s), 4.51 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.40, 7.90 (4H, ABq,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

参考例 1 5

25 2- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エタノール メタンスルホン酸エステル

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1645, 1609, 1589, 1564, 1510.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.95 (3H, s), 3.92, 3.96 (6H, s, s), 4.52 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.45-7.70 (2H, m).

参考例 16

- 5 2- [2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エタノール メタンスルホン酸エステル

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1637, 1608, 1566, 1560, 1504.

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.33 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.95 (3H, s), 4.51 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.01 (2H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.35-7.65  
10 (2H, m).

参考例 17

2- [5-メチル-2- (オトリル) オキサゾール-4-イル] エタノール  
メタンスルホン酸エステル

I R  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1645, 1607, 1580, 1549.

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.35 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.94 (3H, br), 2.95 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.53 (2H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.15-7.45 (3H, m), 7.80-8.05 (1H, m).

参考例 18

- 2- [2- (4-ベンジルオキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル]  
20 ル] エタノール メタンスルホン酸エステル

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1643, 1614, 1587, 1500.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.31 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.49 (2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.08 (2H, s), 7.38 (5H, br-s), 6.99, 7.88 (1H, AB q,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

- 25 参考例 19

2- [2- (2, 4-ジメチルフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル]  
エタノール メタンスルホン酸エステル

I R  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ; 3018, 2924, 2862, 1645, 1616, 1576, 1553, 1493.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.34 (6H, s), 2.60 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.53 (2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.95-7.20 (2H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

5 参考例 2 0

2 - [5 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エタノール メタンスルホン酸エステル

I R  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1638, 1601, 1553, 1522.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.40 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.53 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.11, 8.30 (4H, ABq,  $J=9.0\text{Hz}$ ).

参考例 2 1

2 - [2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エタノール メタンスルホン酸エステル

参考例 2 2

15 2 - [5 - メチル - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エタノール メタンスルホン酸エステル

I R  $\nu$  (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ; 1645, 1609, 1589, 1564, 1510.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.20 (6H, s), 2.30, 2.33 (6H, s, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.96 (3H, s), 4.52 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.90 (2H, s).

20 試験例 1

インスリン抵抗性により糖尿病を発症し、高血糖、高トリグリセリド血症および高インスリン血症を示す自然発症糖尿病モデルである雄性 K K A<sup>y</sup> マウスを用いて被験化合物の薬理作用を検討した。

(試験方法)

25 K K A<sup>y</sup> マウスの尾静脈より非絶食下で採血し、市販測定キット (グルコース C I I - テストワコーおよびトリグリセリド G - テストワコー、和光純薬製) を用い血漿中のグルコース値およびトリグリセリド値を測定した。各群の体重、血漿中グル

コースおよびトリグリセリドの平均値と標準偏差がほぼ等しくなるように 1 群 5 匹として、対照群と被験化合物群に割り付けた。翌日から各被験化合物（実施例 2、6、8、16、26、27 および 31 の化合物）を 5 % アラビアゴム溶液に懸濁し、4 日間にわたり被験化合物群に連日経口投与した（10 mg/kg/day）。対

5 照群には 5 % アラビアゴム溶液を経口投与した。最終投与 24 時間後に非絶食下に尾静脈より採血し、血漿中のグルコース値およびトリグリセリド値を測定した。血漿中のグルコースおよびトリグリセリドの低下率を以下の式より求めた。結果を表 1 に示す。

低下率（%）＝〔（対照群の平均値－被験化合物投与群の平均値）／対照群の平均

10 値〕×100

（結果）

表 1

被験化合物	グルコース低下率（%）	トリグリセリド低下率（%）
実施例 2	46.8	44.9
実施例 6	45.9	45.7
実施例 8	46.1	55.2
実施例 16	60.9	73.4
実施例 26	43.7	67.8
実施例 27	55.8	73.8
実施例 31	39.4	20.1

## 試験例 2

15 遺伝的に高血糖、高トリグリセリド血症、インスリン抵抗性および肥満を示す db/db マウスを用いて実施例 6 の化合物の薬理作用を検討した。

（試験方法）

雄性 db/db マウスの尾静脈より非絶食下で採血し、市販測定キット（グルコース CII テストワコーおよびトリグリセリド G テストワコー、和光純薬製）



を用い、血漿中のグルコース値およびトリグリセリド値を測定した。各群の体重、血漿中グルコースおよび血漿中トリグリセリドの平均値と標準偏差がほぼ等しくなるように1群6匹として対照群と被験化合物（実施例6の化合物）の3および10 mg/kg/day投与群にそれぞれに割り付けた。翌日から被験化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、2週間にわたり連日経口投与した。対照群には0.5%メチルセルロース溶液を経口投与した。最終投与24時間後に非絶食下で尾静脈より採血し、血漿中のグルコース値およびトリグリセリド値を測定した。血漿中のグルコースおよびトリグリセリドの低下率を以下の式より求めた。結果を表2に示す。

$$10 \quad \text{低下率 (\%)} = [(\text{対照群の平均値} - \text{被験化合物投与群の平均値}) / \text{対照群の平均値}] \times 100$$

(結果)

表 2

投与量	グルコース低下率 (%)	トリグリセリド低下率 (%)
3 mg/kg/day	59.9	77.1
10 mg/kg/day	64.4	78.8

15 被験化合物（実施例6の化合物）は3および10 mg/kg/dayの投与量で血漿中グルコースおよびトリグリセリドをほぼ正常マウスの値にまで低下させた。

### 試験例 3

6週齢の雄性SDラットを用いて反復投与毒性を検討した。

(試験方法)

20 ラットの体重の平均値と標準偏差がほぼ等しくなるように、1群6匹として対照群および被験化合物（実施例6の化合物）の30および100 mg/kg/day投与群に割り付けた。翌日から被験化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、4週間にわたり連日経口投与した。対照群には0.5%メチルセルロース溶液

を経口投与した。最終投与日より16時間絶食し、最終投与24時間後に pentobarbital sodium 50 mg/kg を腹腔内に投与して麻酔を施し、採血した。EDTA 加血液を用いてヘマトクリット値および赤血球数を測定し、血清を用いてAST (GOT)、ALT (GPT) を測定した。また、総血液量を算出した。肝臓、心臓および精巣上体周囲白色脂肪を摘出して湿重量を測定した。

#### (結果)

被験化合物(実施例6の化合物)30および100 mg/kg/day 投与群の体重、総血液量、ヘマトクリット値、赤血球数、肝臓、心臓および精巣上体周囲白色脂肪重量、AST (GOT) およびALT (GPT) は、対照群との間に有意差を認めなかった。

#### 試験例4

6週齢の雌性Wistarラットを用いて反復投与毒性を検討した。

#### (試験方法)

ラットの体重の平均値と標準偏差がほぼ等しくなるように1群6匹として、対照群および被験化合物(実施例6の化合物)の30および100 mg/kg/day 投与群に割り付けた。翌日から被験化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、2週間にわたり連日経口投与した。対照群には0.5%メチルセルロース溶液を経口投与した。最終投与日より16時間絶食し、最終投与24時間後に pentobarbital sodium 50 mg/kg を腹腔内に投与して麻酔を施し採血した。EDTA 加血液を用いてヘマトクリット値および赤血球数を測定し、血清を用いてAST (GOT)、ALT (GPT) を測定した。また、総血液量を算出した。肝臓、心臓および子宮周囲白色脂肪を摘出して湿重量を測定した。

#### (結果)

被験化合物(実施例6の化合物)30および100 mg/kg/day 投与群の体重、総血液量、ヘマトクリット値、赤血球数、肝臓、心臓および子宮周囲白色脂肪重量、AST (GOT) およびALT (GPT) は、対照群との間に有意差を認めなかった。

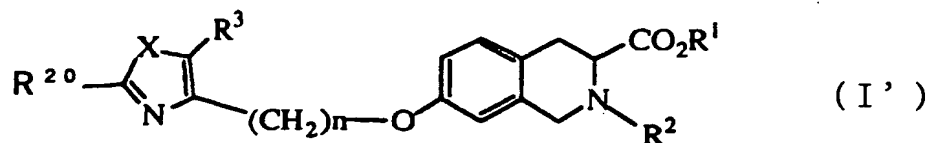
## 産業上の利用の可能性

- 上記一般式（I'）で表される本発明の新規複素環誘導体およびその医薬上許容される塩は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用および P P A R 活性化作用を有し、抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、
- 5 糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、P P A R 媒介疾患の予防・治療剤および X 症候群の予防・治療剤として有用である。

- 本出願は、日本で出願された特願 2 0 0 1 - 1 6 1 4 8 8 を基礎としており、そ
- 10 の内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

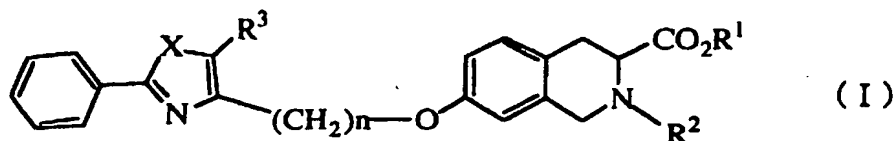
## 1. 一般式 (I')



[式中、 $R^1$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキルを示し、

- 5  $R^2$ は $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$  (式中、 $R^4$ は水素原子または $C_{1-4}$ アルキルを示し、 $R^5$ は $C_{4-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、アリールまたは芳香族複素環を示す)、 $-CO-C\equiv C-R^6$  (式中、 $R^6$ は $C_{1-8}$ アルキルを示す)、 $-CO-CO-R^7$  (式中、 $R^7$ は $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{1-8}$ アルコキシを示す)、 $-N(R^8)-CO-R^9$  (式中、 $R^8$ は水素原子または $C_{1-4}$ アルキルを示し、 $R^9$ は $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシ、アリールまたはアリール $C_{1-3}$ アルコキシを示す) またはアリールを示し、  
 10  $R^3$ は水素原子または $C_{1-4}$ アルキルを示し、 $X$ は酸素原子またはイオウ原子を示し、 $R^{20}$ は置換されていてもよいフェニルを示し、 $n$ は1-4の整数を示す] で表される新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

## 2. 一般式 (I)



15

[式中、 $R^1$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキルを示し、

- $R^2$ は $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$  (式中、 $R^4$ は水素原子または $C_{1-4}$ アルキルを示し、 $R^5$ は $C_{4-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、アリールまたは芳香族複素環を示す)、 $-CO-C\equiv C-R^6$  (式中、 $R^6$ は $C_{1-8}$ アルキルを示す)、 $-CO-CO-R^7$  (式中、 $R^7$ は $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{1-8}$ アルコキシを示す)、 $-N(R^8)-CO-R^9$  (式中、 $R^8$ は水素原子または $C_{1-4}$ アルキルを示し、 $R^9$ は $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ア  
 20

ルコキシ、アリールまたはアリール  $C_{1-3}$  アルコキシを示す) またはアリールを示し、  
 $R^3$  は水素原子または  $C_{1-4}$  アルキルを示し、 $X$  は酸素原子またはイオウ原子を示し、  
 $n$  は 1 - 4 の整数を示す] で表される新規複素環誘導体またはその医薬上許容され  
る塩。

- 5     3. 一般式 (I) 中、 $R^1$  が水素原子であり、 $R^3$  が水素原子またはメチルであり、  
 $X$  が酸素原子であり、 $n$  が 2 である請求の範囲 2 記載の新規複素環誘導体またはそ  
の医薬上許容される塩。

4. 一般式 (I) 中、 $R^2$  が  $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$  (式中、 $R^4$  は水素  
原子または  $C_{1-4}$  アルキルを示し、 $R^5$  は  $C_{4-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニルまたはアリール  
10     を示す) である請求の範囲 3 記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容され  
る塩。

5. 一般式 (I) 中、 $R^2$  が  $-CO-C\equiv C-R^6$  (式中、 $R^6$  は  $C_{1-8}$  アルキルを示  
す) である請求の範囲 3 記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

6. 一般式 (I) 中、 $R^2$  が  $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$  (式中、 $R^4$  は水素  
15     原子を示し、 $R^5$  は  $C_{4-8}$  アルキルまたは  $C_{2-8}$  アルケニルを示す) である請求の範囲 4  
記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

7. 一般式 (I) の誘導体が、次の(1)-(12)のいずれかである請求の範囲 2 記載  
の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

- (1) 2 - (2, 4-ヘキサジェノイル) - 7 - [2 - (5-メチル-2-フェニル  
20     オキサゾール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ  
ン - (3S) - カルボン酸、  
(2) 2 - (2-ヘプテノイル) - 7 - [2 - (5-メチル-2-フェニルオキサゾ  
ール-4-イル) エトキシ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン - (3  
S) - カルボン酸、  
25     (3) 7 - [2 - (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ]  
- 2 - (2, 4-オクタジェノイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ  
ン - (3S) - カルボン酸、

- (4) 2-(2-ヘキシノイル)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- 5 (5) 2-シンナモイル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (6) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(2-オキソ-ブチリル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- 10 (7) 2-エトキシオキサリル-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (8) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(2-オクテノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- 15 (9) 2-ベンゾイルアミノ-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- (10) 2-(2,2-ジメチルプロピオニルアミノ)-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、
- 20 (11) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3S)-カルボン酸、および
- 25 (12) 7-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-(3RS)-カルボン酸。

8. 請求の範囲 2-7 のいずれかに記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。
9. 抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、P
- 5 PAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤からなる群より選ばれる請求の範囲 2-7 のいずれかに記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬。
10. 一般式 (I') の誘導体が、次の(13)-(29)のいずれかである請求の範囲 1 記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。
- 10 (13) 7- {2- [2- (4-tert-ブチルフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (14) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (4-トリフルオロメチルフェニル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3,
- 15 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (15) 7- {2- [2- (4-フルオロフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (16) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [2- (4-メトキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラ
- 20 ヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- (17) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (p-トリル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、
- 25 (18) 7- {2- [2- (4-クロロフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、

- (19) 7- {2- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- (20) 7- {2- [2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- (21) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [2- (4-ヒドロキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- 10 (22) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (オトリル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- (23) 7- {2- [2- (4-ベンジルオキシフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- 15 (24) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [2- (4-イソプロピルフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- (25) 7- {2- [2- (2, 4-ジメチルフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- 20 (26) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (4-ニトロフェニル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、
- 25 (27) 7- {2- [2- (4-アミノフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3 S) -カルボン酸、



(28) 7- {2- [2- (4-ジメチルアミノフェニル) -5-メチルオキサゾール-4-イル] エトキシ} -2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸、および

(29) 2- (2, 4-ヘキサジエノイル) -7- {2- [5-メチル-2- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) オキサゾール-4-イル] エトキシ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン- (3S) -カルボン酸。

11. 請求の範囲1または10のいずれかに記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。

12. 抗高血糖剤、抗高脂血症剤、インスリン抵抗性改善剤、糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤、耐糖能不全改善剤、抗動脈硬化症剤、抗肥満症剤、抗炎症剤、PPAR媒介疾患の予防・治療剤およびX症候群の予防・治療剤からなる群より選ばれる請求の範囲1または10のいずれかに記載の新規複素環誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05098

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/12, A61K31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/12, A61K31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 01/40192 A1 (KYOTO PHARM. IND., LTD.), 07 June, 2001 (07.06.01), (Family: none)	1-12
A	WO 98/00403 A1 (ELI LILLY & CO.), 08 January, 1998 (08.01.98), & CA 2259431 A & AU 9735134 A & EP 1019378 A1 & ZA 9705867 A & JP 2000-515501 A & US 6121282 A	1-12
A	Heterocycles, (2001), 55(4), pages 689 to 704	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 July, 2002 (26.07.02)

Date of mailing of the international search report  
06 August, 2002 (06.08.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05098

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/08002 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 17 February, 2000 (17.02.00), & AU 9957310 A & NO 200100628 A & EP 1102757 A1 & CZ 200100490 A & BR 9912866 A & SK 200100196 A & CN 1321152 A & KR 2001085340 A & HU 200103469 A & ZA 200100983 A & JP 2002-522426 A	1-12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  Int. Cl<sup>7</sup> C07D413/12, A61K31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 29/00, 43/00</p>														
<p>B. 調査を行った分野  調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  Int. Cl<sup>7</sup> C07D413/12, A61K31/4725, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 29/00, 43/00</p>														
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>														
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  CAPLUS, REGISTRY (STN)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PA</td> <td>WO 01/40192 A1 (KYOTO PHARM. IND., LTD.) 2001. 06. 07 (ファミリーなし)</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 98/00403 A1 (ELI LILLY &amp; CO.) 1998. 01. 08 &amp; CA 2259431 A &amp; AU 9735134 A &amp; EP 1019378 A1 &amp; ZA 9705867 A &amp; JP 2000-515501 A &amp; US 6121282 A</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Heterocycles, (2001), 55(4), p. 689-704</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	PA	WO 01/40192 A1 (KYOTO PHARM. IND., LTD.) 2001. 06. 07 (ファミリーなし)	1-12	A	WO 98/00403 A1 (ELI LILLY & CO.) 1998. 01. 08 & CA 2259431 A & AU 9735134 A & EP 1019378 A1 & ZA 9705867 A & JP 2000-515501 A & US 6121282 A	1-12	A	Heterocycles, (2001), 55(4), p. 689-704	1-12
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号												
PA	WO 01/40192 A1 (KYOTO PHARM. IND., LTD.) 2001. 06. 07 (ファミリーなし)	1-12												
A	WO 98/00403 A1 (ELI LILLY & CO.) 1998. 01. 08 & CA 2259431 A & AU 9735134 A & EP 1019378 A1 & ZA 9705867 A & JP 2000-515501 A & US 6121282 A	1-12												
A	Heterocycles, (2001), 55(4), p. 689-704	1-12												
<p><input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>														
<p>国際調査を完了した日 26. 07. 02</p>		<p>国際調査報告の発送日 06.08.02</p>												
<p>国際調査機関の名称及びあて先  日本国特許庁 (ISA/J P)  郵便番号 100-8915  東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)  富永 保</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3490</p>												

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/08002 A1 (GLAXO GROUP LTD.) 2000. 02. 17 & AU 9957310 A & NO 200100628 A & EP 1102757 A1 & CZ 200100490 A & BR 9912866 A & SK 200100196 A & CN 1321152 A & KR 2001085340 A & HU 200103469 A & ZA 200100983 A & JP 2002-522426 A	1-12